

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局

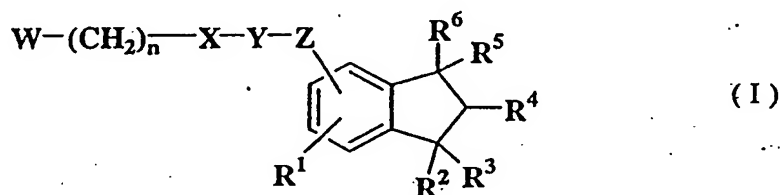
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



<p>(51) 国際特許分類6 C07C 235/38, C07D 207/33, 209/16, 209/18, 213/56, 239/26, 295/12, 303/36, 307/52, 307/54, 333/20, 333/24, A61K 31/13, 31/165, 31/17, 31/18, 31/335, 31/34, 31/38, 31/40, 31/44, 31/445, 31/495, 31/505, 31/535</p>	A1	<p>(11) 国際公開番号 <b>WO99/62867</b></p> <p>(43) 国際公開日 1999年12月9日 (09.12.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/02935</p> <p>(22) 国際出願日 1999年6月2日 (02.06.99)</p> <p>(30) 優先権データ</p> <p>特願平10/154325 1998年6月3日 (03.06.98) JP</p> <p>特願平11/107647 1999年4月15日 (15.04.99) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 日産化学工業株式会社 (NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP] 〒101-0054 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 谷川啓造 (TANIKAWA, Keizo) [JP/JP] 佐藤雅之 (SATO, Masayuki) [JP/JP] 柳原一史 (YANAGIHARA, Kazufumi) [JP/JP] 繁田幸宏 (SHIGETA, Yukihiro) [JP/JP] 〒274-8507 千葉県船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社 中央研究所内 Chiba, (JP)</p>		<p>山下 徹 (YAMASHITA, Toru) [JP/JP] 〒349-0294 埼玉県南埼玉郡白岡町大字白岡1470 日産化学工業株式会社 生物科学研究所内 Saitama, (JP) 生頼一彦 (OHRAI, Kazuhiko) [JP/JP] 〒274-8507 千葉県船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社 中央研究所内 Chiba, (JP)</p> <p>(74) 代理人 専 経夫, 外 (HANABUSA, Tsuneo et al.) 〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台1丁目6番地 お茶の水スクエアB館 専特許事務所内 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, BR, CA, CN, CZ, IL, KR, LT, NO, NZ, RO, RU, SK, US, ZA, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title: INDAN DERIVATIVES</p> <p>(54) 発明の名称 インダン誘導体</p> <div style="text-align: center; margin: 20px 0;"> <p style="margin-left: 400px;">(I)</p> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>Cardiac failure remedies containing as the active ingredient indan derivatives represented by general formula (I) or medicinally acceptable salts thereof, wherein R<sup>1</sup> is hydrogen, nitro, cyano, amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylcarbonylamino or the like; R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are each independently C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl or the like; R<sup>4</sup> is hydroxyl or C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylcarbonyloxy, or alternatively R<sup>4</sup> together with R<sup>5</sup> represents a bond or oxygen; R<sup>5</sup> is hydrogen, or alternatively R<sup>5</sup> together with R<sup>4</sup> represents a bond or oxygen; R<sup>6</sup> is hydrogen, hydroxyl, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> or the like; n is an integer of 0 to 4; X is C=O, CH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub> or NR<sup>16</sup>; when X is C=O, CH<sub>2</sub> or SO<sub>2</sub>, Y is NR<sup>17</sup>, while when X is NR<sup>16</sup>, Y is C=O; when Y is NR<sup>17</sup>, Z is absent, while when Y is C=O, Z is NR<sup>18</sup>; and W is aryl, a lactam ring or the like.</p>		

## (57)要約

式 (I)



〔式中、 $R^1$ は、水素原子、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルアミノ基等を意味し、 $R^2$ 及び $R^3$ は、それぞれ独立して $C_{1-6}$ アルキル基等を意味し、 $R^4$ は、水酸基若しくは $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基を意味するか又は $R^5$ と一緒に結合又は酸素原子を意味し、 $R^5$ は、水素原子を意味するか又は $R^4$ と一緒に結合又は酸素原子を意味し、 $R^6$ は、水素原子、水酸基又は $NR^1R^4$ 等を意味し、 $n$ は、0～4の整数を意味し、 $X$ は、 $C=O$ 、 $CH_2$ 、 $SO_2$ 又は $NR^{1'}$ を意味し、 $Y$ は、 $X$ が $C=O$ 、 $CH_2$ 又は $SO_2$ のとき、 $NR^{1'}$ を意味し、 $X$ が $NR^{1'}$ のとき、 $C=O$ を意味し、 $Z$ は、 $Y$ が $NR^{1'}$ のとき、存在せず、 $Y$ が $C=O$ のとき、 $NR^{1'}$ を意味し、 $W$ は、芳香族基又はラクタム環等を意味する。〕により表されるインダン誘導体又はその医薬的に許容され得る塩を有効成分とする心不全治療薬の提供。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦  
AL アルバニア  
AM アルメニア  
AT オーストリア  
AU オーストラリア  
AZ アゼルバイジャン  
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ  
BB バルバドス  
BF ベルギー  
BG ブルガリア  
BH バハレーン  
BJ ブラジル  
BR ブラジル  
BY ベラルーシ  
CA カナダ  
CF 中央アフリカ  
CG コンゴ  
CH スイス  
CI コートジボアール  
CM カメルーン  
CN 中国  
CR コスタ・リカ  
CU キューバ  
CY キプロス  
CZ チェッコ  
DE ドイツ  
DK デンマーク

DM ドミニカ  
EE エストニア  
ES スペイン  
FI フィンランド  
FR フランス  
GA ガボン  
GB 英国  
GD グレナダ  
GE グルジア  
GH ガーナ  
GM ガンビア  
GN ギニア  
GW ギニア・ビサウ  
GR ギリシャ  
HR クロアチア  
HU ハンガリー  
ID インドネシア  
IE アイルランド  
IL イスラエル  
IN インド  
IS アイスランド  
IT イタリア  
JP 日本  
KE ケニア  
KG キルギスタン  
KP 北朝鮮  
KR 韓国

KZ カザフスタン  
LC セントルシア  
LI セリヒンシュタイン  
LK スリ・ランカ  
LR リベリア  
LS レソト  
LT リトアニア  
LU ルクセンブルグ  
LV ラトヴィア  
MA モロッコ  
MC モナコ  
MD モルドヴァ  
MG マダガスカル  
MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア  
共和国  
ML マリ  
MN モンゴル  
MR モーリタニア  
MW マラウイ  
MX メキシコ  
NE ニジェール  
NL オランダ  
NO ノルウェー  
NZ ニュージーランド  
PL ポーランド  
PT ポルトガル  
RO ルーマニア

RU ロシア  
SD スーダン  
SE スウェーデン  
SG シンガポール  
SI スロヴェニア  
SK スロヴァキア  
SL シエラ・レオネ  
SN セネガル  
SZ スワジランド  
TD チャード  
TG トーゴ  
TJ タジキスタン  
TZ タンザニア  
TM トルクメニスタン  
TR トルコ  
TT トリニダード・トバゴ  
UA ウクライナ  
UG ウガンダ  
US 米国  
UZ ウズベキスタン  
VN ヴイエトナム  
YU ユーゴスラビア  
ZA 南アフリカ共和国  
ZW ジンバブエ

## 明 細 書

### インダン誘導体

#### 技術分野

本発明は、徐脈活性を有するインダン誘導体に関するものであり、ヒトを含む哺乳動物に対する心不全治療の治療に用いられるものである。

#### 背景技術

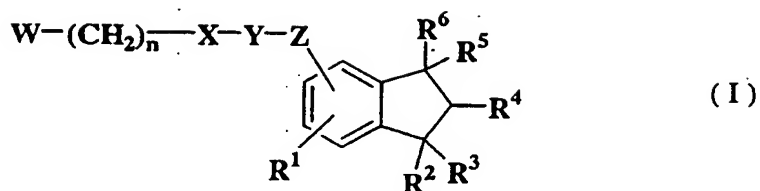
特開昭 6 3 - 2 6 4 4 4 5 号公報には、インダン誘導体が阿片剤受容体、特に  $\kappa$  受容体に強い親和性を有し、中枢鎮痛特性を有することを報告している。また特開平 2 - 1 4 1 号公報は平滑筋弛緩作用を有する、ある種のインダン誘導体を報告している。しかし、いずれの場合も徐脈作用に基づく心不全治療の可能性については言及していない。

心臓の機能不全状態である心不全は、心臓収縮力の低下に基づく疾患であり、その治療には、心筋収縮力を増加させる薬剤が临床上使用されている。しかし、これらの薬剤には、心拍数増加作用に基づく心筋エネルギー過剰消費が問題であるとされ、長期投与の際の生命予後改善効果に課題があると言われている。したがって、心拍数を減少（徐脈）させることにより心筋エネルギー消費の負担を軽減させる薬剤の開発が望まれている。

#### 発明の開示

本発明者らは、インダン誘導体を鋭意探索した結果、驚くべきことに下記の式（I）で表される化合物に強い徐脈作用があり、心不全治療剤として有用であることを見だし、本発明を完成した。

本発明は、式（I）



〔式中、 $R^1$ は、水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基（該アルキル基は、ハロゲン原子、カルボキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基、水酸基、ホルミル基、シアノ基又はニトロ基により任意に置換されていてもよい。）、 $C_{1-6}$ アルコキシ基（該アルコキシ基は、ハロゲン原子、カルボキシ基、 $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基、水酸基、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$ アルキル基又は $C_{1-4}$ アルコキシ基により任意に置換されていてもよい）、ホルミル基、シアノ基又はニトロ基により任意に置換されていてもよい。）、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基（該シクロアルキル基は、ハロゲン原子、カルボキシ基、 $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$ アルキル基又は $C_{1-4}$ アルコキシ基により任意に置換されていてもよい）、ホルミル基、シアノ基又はニトロ基により任意に置換されていてもよい。）、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、カルボキシ基、水酸基、ホルムアミド基、シアナミド基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基（該アルキルアミノ基及びジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基は、ハロゲン原子、カルボキシ基、 $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基、水酸基、ホルミル基、シアノ基又はニトロ基により任意に置換されていてもよい。）、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、アミノカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル基、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルウレア基、 $C_{1-6}$ アルキルチオウレア基、アリール $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ（アリール $C_{1-6}$ アルキル）アミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アリール $C_{1-6}$ アルキルカルボニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アリール $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、アリール $C_{1-6}$ ア



ルキルアミノカルボニル基、ジ（アリアルC<sub>1-6</sub>アルキル）アミノカルボニル基、アリアルカルボニル基、アリアルC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基、アリアルオキシカルボニル基、アリアルC<sub>1-6</sub>アルキルオキシカルボニル基、アリアルカルボニルオキシ基、アリアルC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルオキシ基、アリアルウレア基、アリアルC<sub>1-6</sub>アルキルウレア基、アリアルチオウレア基又はアリアルC<sub>1-6</sub>アルキルチオウレア基（該アリアルC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、ジ（アリアルC<sub>1-6</sub>アルキル）アミノ基、アリアルカルボニルアミノ基、アリアルC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノ基、アリアルスルホニルアミノ基、アリアルC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、アリアルC<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニル基、ジ（アリアルC<sub>1-6</sub>アルキル）アミノカルボニル基、アリアルカルボニル基、アリアルC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基、アリアルオキシカルボニル基、アリアルC<sub>1-6</sub>アルキルオキシカルボニル基、アリアルカルボニルオキシ基、アリアルC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルオキシ基、アリアルウレア基、アリアルC<sub>1-6</sub>アルキルウレア基、アリアルチオウレア基及びアリアルC<sub>1-6</sub>アルキルチオウレア基は、何れもハロゲン原子、カルボキシ基、C<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル基、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、C<sub>1-4</sub>アルキル基又はC<sub>1-4</sub>アルコキシ基により任意に置換されていてもよい）、ホルミル基、シアノ基又はニトロ基により任意に置換されていてもよい）を意味し；

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、それぞれ独立してC<sub>1-6</sub>アルキル基（該アルキル基は、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基又は水酸基により任意に置換されていてもよい。）を意味するか又はR<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>が一緒になってそれらが結合している炭素原子と共にC<sub>3-6</sub>シクロアルキル基を形成し；

R<sup>4</sup>は、水酸基若しくはC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルオキシ基を意味するか又はR<sup>5</sup>と一緒にになって結合を意味するか又はR<sup>5</sup>と一緒にになって酸素原子を意味し；

R<sup>5</sup>は、水素原子を意味するか又はR<sup>4</sup>と一緒にになって結合を意味するか又はR<sup>4</sup>と一緒にになって酸素原子を意味し；

R<sup>6</sup>は、水素原子、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルオキシ基又はNR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>（R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は、それぞれ独立して水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>

アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基（該アルキル基、アルケニル基、アルキニル基及びシクロアルキル基は、何れもハロゲン原子、カルボキシル基、 $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{1-4}$ アルコキシ基、ホルミル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基又は $C_{1-6}$ アルキルアミノ基により任意に置換されていてもよい）により任意に置換されていてもよい）若しくはフェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$ アルキル基又は $C_{1-4}$ アルコキシ基により任意に置換されていてもよい）を意味するか又は、

$R^7$ と $R^8$ が一緒になって、1, 4-ブチレン、1, 5-ペンチレン（該ブチレン及びペンチレンは、それぞれ $C_{1-4}$ アルキル基、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$ アルキル基又は $C_{1-4}$ アルコキシ基により任意に置換されていてもよい）、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$ アルコキシ基又は $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシによって任意に置換されていてもよい）若しくは $(CH_2)_1 X^1 (CH_2)_p$ 。（1とpは、それぞれ1、2又は3を意味するが、その合計は3、4又は5となる。 $X^1$ は、酸素原子、硫黄原子又は $NR^{14}$ （ $R^{14}$ は、水素原子、 $C_{1-4}$ アルキル基又はフェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$ アルキル基又は $C_{1-4}$ アルコキシ基により任意に置換されていてもよい）を意味する）を意味する）を意味するか、

又は、 $R^7$ と $R^8$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に $R^{15}$ （ $R^{15}$ は、 $R^{10}$ と同じ意味を表す）により任意に置換されていてもよいピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、1, 2, 3-トリアゾリル基、1, 2, 4-トリアゾリル基若しくは1, 2, 3, 4-テトラゾリル基を形成する。）を意味し；

nは、0～4の整数を意味し；

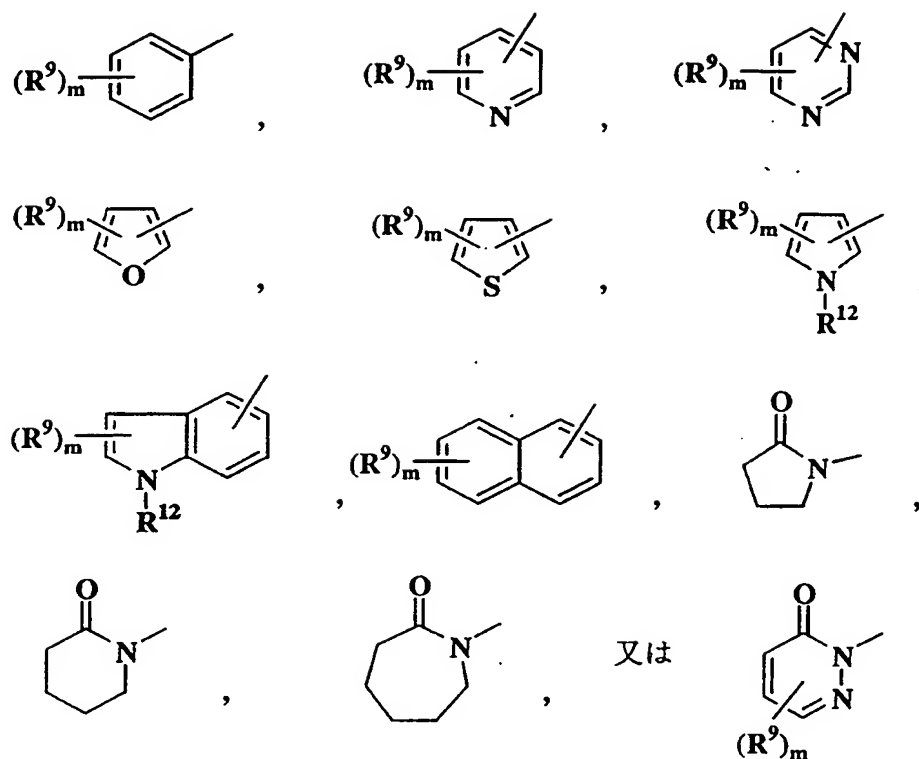
Xは、 $C=O$ 、 $CH_2$ 、 $SO_2$ 又は $NR^{16}$ （ $R^{16}$ は、 $R^{14}$ と同じ意味を表す）を意味し；

Yは、Xが $C=O$ 、 $CH_2$ 又は $SO_2$ のとき、 $NR^{17}$ （ $R^{17}$ は、 $R^{14}$ と同じ意味を表す）を意味し、Xが $NR^{16}$ のとき、 $C=O$ を意味し；

Zは、Yが $NR^{17}$ のとき、存在せず、Yが $C=O$ のとき、 $NR^{18}$ （ $R^{18}$ は、 $R^{14}$ と同

じ意味を表す) を意味し ;

Wは、



(式中、 $R^9$ は、水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基 (該アルキル基はハロゲン原子又は $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換されていてもよい)、 $C_{1-6}$ アルコキシ基 (該アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい)、フェニル基 (該フェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$ アルキル基又は $C_{1-4}$ アルコキシ基により任意に置換されていてもよい)、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、ホルムアミド基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、アミノカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル基、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、アミノスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、カルボキシル基又はアリアルカルボニル基を意味し ;

mは、1～3の整数を意味し、mが2又は3の時、R<sup>9</sup>は同一又は異なっているもよく：

R<sup>12</sup>は、水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する}を意味する。)により表されるインダン誘導体又はその医薬的に許容され得る塩に関する。

本発明化合物は、強い心拍数減少作用を有し、心機能の改善に有効であり、心不全治療薬として用いることができる。

次に、本発明化合物(I)の各置換基を具体的に説明する。

なお、本明細書中「n」はノルマルを「i」はイソを、「s」はセカンダリーを、「t」はターシャリーを「c」はシクロを、「o」はオルトを、「m」はメタを、「p」はパラを意味する。

ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられる。好ましくは、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子が挙げられる。

C<sub>1-6</sub>アルキル基としては、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、1-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、i-ペンチル、ネオペンチル、2,2-ジメチルプロピル、1-ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、1-メチル-n-ペンチル、1,1,2-トリメチル-n-プロピル、1,2,2-トリメチル-n-プロピル、3,3-ジメチル-n-ブチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、シアノメチル及びヒドロキシメチル等が挙げられる。好ましくは、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル及びn-ブチルが挙げられる。

C<sub>1-6</sub>アルコキシ基としては、メトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、1-ペンチルオキシ、2-ペンチルオキシ、3-ペンチルオキシ、i-ペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、2,2-ジメチルプロポキシ、1-ヘキシルオキシ、2-ヘキシルオキシ、3-ヘキシルオキシ、1-メチル-n-ペンチルオキシ、1,1,2-トリメチル-n-プロポキシ、1,2,2-トリメチル-n-プロポキシ及び3,3-ジメチル-n-ブトキシ等が挙げられる。好ましくは、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ及びi-プロポキ

シが挙げられる。

アリール基としては、フェニル、ビフェニリル、ナフチル、アントリル及びフェナントリル等が挙げられる。好ましくは、フェニル、ビフェニリル及びナフチルが挙げられる。

C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>シクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びシクロオクチル等が挙げられる。好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル及びシクロヘキシルが挙げられる。

C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルアミノ基としては、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、i-プロピルアミノ、c-プロピルアミノ、n-ブチルアミノ、i-ブチルアミノ、s-ブチルアミノ、t-ブチルアミノ、c-ブチルアミノ、1-ペンチルアミノ、2-ペンチルアミノ、3-ペンチルアミノ、i-ペンチルアミノ、ネオペンチルアミノ、t-ペンチルアミノ、c-ペンチルアミノ、1-ヘキシルアミノ、2-ヘキシルアミノ、3-ヘキシルアミノ、c-ヘキシルアミノ、1-メチル-n-ペンチルアミノ、1,1,2-トリメチル-n-プロピルアミノ、1,2,2-トリメチル-n-プロピルアミノ及び3,3-ジメチル-n-ブチルアミノ等が挙げられる。好ましくは、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、i-プロピルアミノ及びn-ブチルアミノが挙げられる。

ジC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルアミノ基としては、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ-n-プロピルアミノ、ジ-i-プロピルアミノ、ジ-c-プロピルアミノ、ジ-n-ブチルアミノ、ジ-i-ブチルアミノ、ジ-s-ブチルアミノ、ジ-t-ブチルアミノ、ジ-c-ブチルアミノ、ジ-1-ペンチルアミノ、ジ-2-ペンチルアミノ、ジ-3-ペンチルアミノ、ジ-i-ペンチルアミノ、ジ-ネオペンチルアミノ、ジ-t-ペンチルアミノ、ジ-c-ペンチルアミノ、ジ-1-ヘキシルアミノ、ジ-2-ヘキシルアミノ、ジ-3-ヘキシルアミノ、ジ-c-ヘキシルアミノ、ジ-(1-メチル-n-ペンチル)アミノ、ジ-(1,1,2-トリメチル-n-プロピル)アミノ、ジ-(1,2,2-トリメチル-n-プロピル)アミノ、ジ-(3,3-ジメチル-n-ブチル)アミノ、メチル(エチル)アミノ、メチル(n-プロピル)アミノ、メチル(i-プロピル)アミノ、メチル(c-プロピル)アミノ、メチル(n-ブチル)アミノ、メチル(i-ブチル)アミノ、メチル(s-ブチル)アミノ、メチル(t-ブチル)アミノ、メチル(c-ブチル)アミノ、

エチル(n-プロピル)アミノ、エチル(i-プロピル)アミノ、エチル(c-プロピル)アミノ、エチル(n-ブチル)アミノ、エチル(i-ブチル)アミノ、エチル(s-ブチル)アミノ、エチル(t-ブチル)アミノ、エチル(c-ブチル)アミノ、n-プロピル(i-プロピル)アミノ、n-プロピル(c-プロピル)アミノ、n-プロピル(n-ブチル)アミノ、n-プロピル(i-ブチル)アミノ、n-プロピル(s-ブチル)アミノ、n-プロピル(t-ブチル)アミノ、n-プロピル(c-ブチル)アミノ、i-プロピル(c-プロピル)アミノ、i-プロピル(n-ブチル)アミノ、i-プロピル(i-ブチル)アミノ、i-プロピル(s-ブチル)アミノ、i-プロピル(t-ブチル)アミノ、i-プロピル(c-ブチル)アミノ、c-プロピル(n-ブチル)アミノ、c-プロピル(i-ブチル)アミノ、c-プロピル(s-ブチル)アミノ、c-プロピル(t-ブチル)アミノ、c-プロピル(c-ブチル)アミノ、n-ブチル(i-ブチル)アミノ、n-ブチル(s-ブチル)アミノ、n-ブチル(t-ブチル)アミノ、n-ブチル(c-ブチル)アミノ、i-ブチル(s-ブチル)アミノ、i-ブチル(t-ブチル)アミノ、i-ブチル(c-ブチル)アミノ、s-ブチル(t-ブチル)アミノ、s-ブチル(c-ブチル)アミノ及びt-ブチル(c-ブチル)アミノ等が挙げられる。好ましくは、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ-n-プロピルアミノ、ジ-i-プロピルアミノ及びジ-n-ブチルアミノが挙げられる。

アリールC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基としては、ベンジルアミノ、o-メチルベンジルアミノ、m-メチルベンジルアミノ、p-メチルベンジルアミノ、o-クロルベンジルアミノ、m-クロルベンジルアミノ、p-クロルベンジルアミノ、o-フルオロベンジルアミノ、p-フルオロベンジルアミノ、o-メトキシベンジルアミノ、p-メトキシベンジルアミノ、p-ニトロベンジルアミノ、p-シアノベンジルアミノ、フェネチルアミノ、o-メチルフェネチルアミノ、m-メチルフェネチルアミノ、p-メチルフェネチルアミノ、o-クロルフェネチルアミノ、m-クロルフェネチルアミノ、p-クロルフェネチルアミノ、o-フルオロフェネチルアミノ、p-フルオロフェネチルアミノ、o-メトキシフェネチルアミノ、p-メトキシフェネチルアミノ、p-ニトロフェネチルアミノ、p-シアノフェネチルアミノ、フェニルプロピルアミノ、フェニルブチルアミノ、フェニルペンチルアミノ、フェニルヘキシルアミノ、ナフチ

ルアミノ、ビフェニルアミノ、アントリルアミノ及びフェナントリルアミノが挙げられる。好ましくは、ベンジルアミノ、p-メチルベンジルアミノ、フェネチルアミノ、p-メトキシフェネチルアミノ及びフェニルプロピルアミノが挙げられる。

C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノ基としては、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ、n-プロピルカルボニルアミノ、i-プロピルカルボニルアミノ、n-ブチルカルボニルアミノ、i-ブチルカルボニルアミノ、s-ブチルカルボニルアミノ、t-ブチルカルボニルアミノ、1-ペンチルカルボニルアミノ、2-ペンチルカルボニルアミノ、3-ペンチルカルボニルアミノ、i-ペンチルカルボニルアミノ、ネオペンチルカルボニルアミノ、t-ペンチルカルボニルアミノ、1-ヘキシルカルボニルアミノ、2-ヘキシルカルボニルアミノ及び3-ヘキシルカルボニルアミノ等が挙げられる。好ましくは、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ、n-プロピルカルボニルアミノ、i-プロピルカルボニルアミノ及びn-ブチルカルボニルアミノが挙げられる。

アリールカルボニルアミノ基としては、ベンゾイルアミノ、1-ナフチルカルボニルアミノ、2-ナフチルカルボニルアミノ、o-メチルベンゾイルアミノ、m-メチルベンゾイルアミノ、p-メチルベンゾイルアミノ、o-クロルベンゾイルアミノ、p-クロルベンゾイルアミノ、o-フルオロベンゾイルアミノ、p-フルオロベンゾイルアミノ、o-メトキシベンゾイルアミノ、p-メトキシベンゾイルアミノ、p-ニトロベンゾイルアミノ、p-シアノベンゾイルアミノ及びp-フェニルベンゾイルアミノ等が挙げられる。好ましくはベンゾイルアミノ及びp-フルオロベンゾイルアミノが挙げられる。

アリールC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノ基としてはフェニルアセチルアミノ、o-メチルフェニルアセチルアミノ、m-メチルフェニルアセチルアミノ、p-メチルフェニルアセチルアミノ、o-クロルフェニルアセチルアミノ、p-クロルフェニルアセチルアミノ、p-フルオロフェニルアセチルアミノ、o-メトキシフェニルアセチルアミノ、p-メトキシフェニルアセチルアミノ、p-ニトロフェニルアセチルアミノ、p-シアノフェニルアセチルアミノ、2-フェニルエチルカルボニルアミノ、3-フェニルプロピルカルボニルアミノ、4-フェニルブチルカルボニルアミノ、5-

フェニルペンチルカルボニルアミノ及び6-フェニルヘキシルカルボニルアミノが挙げられる。好ましくは、フェニルアセチルアミノ及び2-フェニルエチルカルボニルアミノが挙げられる。

C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基としては、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、n-プロピルスルホニルアミノ、i-プロピルスルホニルアミノ、n-ブチルスルホニルアミノ、i-ブチルスルホニルアミノ、s-ブチルスルホニルアミノ、t-ブチルスルホニルアミノ、1-ペンチルスルホニルアミノ、2-ペンチルスルホニルアミノ、3-ペンチルスルホニルアミノ、i-ペンチルスルホニルアミノ、ネオペンチルスルホニルアミノ、t-ペンチルスルホニルアミノ、1-ヘキシルスルホニルアミノ、2-ヘキシルスルホニルアミノ及び3-ヘキシルスルホニルアミノ等が挙げられる。好ましくは、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、n-プロピルスルホニルアミノ、i-プロピルスルホニルアミノ及びn-ブチルスルホニルアミノが挙げられる。

アリールスルホニルアミノ基としては、ベンゼンスルホニルアミノ及びp-トルエンスルホニルアミノが挙げられる。

C<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニル基としては、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、n-プロピルアミノカルボニル、i-プロピルアミノカルボニル、n-ブチルアミノカルボニル、i-ブチルアミノカルボニル、s-ブチルアミノカルボニル、t-ブチルアミノカルボニル、1-ペンチルアミノカルボニル、2-ペンチルアミノカルボニル、3-ペンチルアミノカルボニル、i-ペンチルアミノカルボニル、ネオペンチルアミノカルボニル、t-ペンチルアミノカルボニル、1-ヘキシルアミノカルボニル、2-ヘキシルアミノカルボニル及び3-ヘキシルアミノカルボニル等が挙げられる。好ましくは、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、n-プロピルアミノカルボニル、i-プロピルアミノカルボニル及びn-ブチルアミノカルボニルが挙げられる。

ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニル基としては、ジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、ジ-n-プロピルアミノカルボニル、ジ-i-プロピルアミノカルボニル、ジ-c-プロピルアミノカルボニル、ジ-n-ブチルアミノカルボ



ニル、ジ-*i*-ブチルアミノカルボニル、ジ-*s*-ブチルアミノカルボニル、ジ-*t*-ブチルアミノカルボニル、ジ-*c*-ブチルアミノカルボニル、ジ-1-ペンチルアミノカルボニル、ジ-2-ペンチルアミノカルボニル、ジ-3-ペンチルアミノカルボニル、ジ-*i*-ペンチルアミノカルボニル、ジ-ネオペンチルアミノカルボニル、ジ-*t*-ペンチルアミノカルボニル、ジ-*c*-ペンチルアミノカルボニル、ジ-1-ヘキシルアミノカルボニル、ジ-2-ヘキシルアミノカルボニル及びジ-3-ヘキシルアミノカルボニル等が挙げられる。

好ましくは、ジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、ジ-*n*-プロピルアミノカルボニル、ジ-*i*-プロピルアミノカルボニル、ジ-*c*-プロピルアミノカルボニル及びジ-*n*-ブチルアミノカルボニルが挙げられる。

アリールC<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニル基としては、ベンジルアミノカルボニル、*o*-メチルベンジルアミノカルボニル、*m*-メチルベンジルアミノカルボニル、*p*-メチルベンジルアミノカルボニル、*o*-クロルベンジルアミノカルボニル、*p*-クロルベンジルアミノカルボニル、*o*-フルオロベンジルアミノカルボニル、*p*-フルオロベンジルアミノカルボニル、*o*-メトキシベンジルアミノカルボニル、*p*-メトキシベンジルアミノカルボニル、*p*-ニトロベンジルアミノカルボニル、*p*-シアノベンジルアミノカルボニル、フェネチルアミノカルボニル、フェネチルアミノカルボニル、*p*-メチルフェネチルアミノカルボニル、*p*-クロルフェネチルアミノカルボニル、*p*-シアノフェネチルアミノカルボニル、フェネチルアミノカルボニル、3-フェニルプロピルアミノカルボニル、4-フェニルブチルアミノカルボニル、5-フェニルペンチルアミノカルボニル及び6-フェニルヘキシルアミノカルボニルが挙げられる。

好ましくは、ベンジルアミノカルボニル、*p*-メチルベンジルアミノカルボニル、*p*-クロルベンジルアミノカルボニル、*p*-フルオロベンジルアミノカルボニル及びフェネチルアミノカルボニルが挙げられる。

C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基としては、メチルカルボニル、エチルカルボニル、*n*-プロピルカルボニル、*i*-プロピルカルボニル、*n*-ブチルカルボニル、*i*-ブチルカルボニル、*s*-ブチルカルボニル、*t*-ブチルカルボニル、1-ペンチルカルボニル、

2-ペンチルカルボニル、3-ペンチルカルボニル、i-ペンチルカルボニル、ネオペンチルカルボニル、t-ペンチルカルボニル、1-ヘキシルカルボニル、2-ヘキシルカルボニル及び3-ヘキシルカルボニルが挙げられる。好ましくは、メチルカルボニル、エチルカルボニル、n-プロピルカルボニル、i-プロピルカルボニル及びn-ブチルカルボニルが挙げられる。

アリールカルボニル基としては、ベンゾイル、p-メチルベンゾイル、p-t-ブチルベンゾイル、p-メトキシベンゾイル、p-クロルベンゾイル、p-ニトロベンゾイル及びp-シアノベンゾイルが挙げられる。好ましくは、ベンゾイル、p-ニトロベンゾイル及びp-シアノベンゾイルが挙げられる。

アリールC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基としては、フェニルアセチル、p-メチルフェニルアセチル、p-t-ブチルフェニルアセチル、p-メトキシフェニルアセチル、p-クロルフェニルアセチル、p-ニトロフェニルアセチル、p-シアノフェニルアセチル、フェネチルカルボニル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル及び6-フェニルヘキシルが挙げられる。好ましくはフェニルアセチル及びフェネチルカルボニルが挙げられる。

C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、i-プロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、i-ブトキシカルボニル、s-ブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、1-ペンチルオキシカルボニル、2-ペンチルオキシカルボニル、3-ペンチルオキシカルボニル、i-ペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル、t-ペンチルオキシカルボニル、1-ヘキシルオキシカルボニル、2-ヘキシルオキシカルボニル及び3-ヘキシルオキシカルボニル等が挙げられる。好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、i-プロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、i-ブトキシカルボニル、s-ブトキシカルボニル及びt-ブトキシカルボニルが挙げられる。

アリールオキシカルボニル基としては、フェノキシカルボニル、o-メチルフェノキシカルボニル、p-メチルフェノキシカルボニル、p-クロルフェノキシカルボニル、p-フルオロフェノキシカルボニル、p-メトキシフェノキシカルボニル、p-

ニトロフェノキシカルボニル、p-シアノフェノキシカルボニル、1-ナフトキシカルボニル及び2-ナフトキシカルボニルが挙げられる。

アリールC<sub>1-6</sub>アルキルオキシカルボニル基としては、ベンジルオキシカルボニル、o-メチルベンジルオキシカルボニル、p-メチルベンジルオキシカルボニル、p-クロルベンジルオキシカルボニル、p-フルオロベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、p-シアノベンジルオキシカルボニル、1-ナフトキシメチルカルボニル、2-ナフトキシメチルカルボニル及びピリジルメチルオキシカルボニルが挙げられる。

C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルオキシ基としては、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、n-プロピルカルボニルオキシ、i-プロピルカルボニルオキシ、n-ブチルカルボニルオキシ、i-ブチルカルボニルオキシ、s-ブチルカルボニルオキシ、t-ブチルカルボニルオキシ、1-ペンチルカルボニルオキシ、2-ペンチルカルボニルオキシ、3-ペンチルカルボニルオキシ、i-ペンチルカルボニルオキシ、ネオペンチルカルボニルオキシ、t-ペンチルカルボニルオキシ、1-ヘキシルカルボニルオキシ、2-ヘキシルカルボニルオキシ、3-ヘキシルカルボニルオキシ、1-メチル-n-ペンチルカルボニルオキシ、1,1,2-トリメチル-n-プロピルカルボニルオキシ、1,2,2-トリメチル-n-プロピルカルボニルオキシ及び3,3-ジメチル-n-ブチルカルボニルオキシ等が挙げられる。

好ましくは、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、n-プロピルカルボニルオキシ、i-プロピルカルボニルオキシ、n-ブチルカルボニルオキシ及びt-ブチルカルボニルオキシが挙げられる。

アリールカルボニルオキシ基としては、ベンゾイルオキシ、o-メチルベンゾイルオキシ、p-メチルベンゾイルオキシ、p-クロルベンゾイルオキシ、p-フルオロベンゾイルオキシ、p-メトキシベンゾイルオキシ、p-ニトロベンゾイルオキシ、p-シアノベンゾイルオキシ、1-ナフチルカルボニルオキシ及び2-ナフチルカルボニルオキシが挙げられる。

アリールC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルオキシ基としては、ベンジルカルボニルオキシ、o-メチルベンジルカルボニルオキシ、p-メチルベンジルカルボニルオキシ、

p-クロルベンジルカルボニルオキシ、p-フルオロベンジルカルボニルオキシ、p-メトキシベンジルカルボニルオキシ、p-ニトロベンジルカルボニルオキシ、p-シアノベンジルカルボニルオキシ、1-ナフトキシメチルカルボニルオキシ、2-ナフトキシメチルカルボニルオキシ及びピリジルメチルオキシカルボニルオキシが挙げられる。

C<sub>1-6</sub>アルキルウレア基としては、メチルウレア、エチルウレア、n-プロピルウレア、i-プロピルウレア、n-ブチルウレア、i-ブチルウレア、s-ブチルウレア、t-ブチルウレア、1-ペンチルウレア、2-ペンチルウレア、3-ペンチルウレア、i-ペンチルウレア、ネオペンチルウレア、t-ペンチルウレア、1-ヘキシルウレア、2-ヘキシルウレア、3-ヘキシルウレア、1-メチル-n-ペンチルウレア、1,1,2-トリメチル-n-プロピルウレア、1,2,2-トリメチル-n-プロピルウレア及び3,3-ジメチル-n-ブチルウレア等が挙げられる。

アリールウレア基としては、フェニルウレア、o-メチルフェニルウレア、p-メチルフェニルウレア、p-クロルフェニルウレア、p-フルオロフェニルウレア、p-メトキシフェニルウレア、p-ニトロフェニルウレア、p-シアノフェニルウレア、1-ナフチルウレア及び2-ナフチルウレアが挙げられる。

アリールC<sub>1-6</sub>アルキルウレア基としては、ベンジルウレア、o-メチルベンジルウレア、p-メチルベンジルウレア、p-クロルベンジルウレア、p-フルオロベンジルウレア、p-メトキシベンジルウレア、p-ニトロベンジルウレア、p-シアノベンジルウレア、1-ナフチルメチルウレア、2-ナフチルメチルウレア及びピリジルメチルウレアが挙げられる。

C<sub>1-6</sub>アルキルチオウレア基としては、メチルチオウレア、エチルチオウレア、n-プロピルチオウレア、i-プロピルチオウレア、n-ブチルチオウレア、i-ブチルチオウレア、s-ブチルチオウレア、t-ブチルチオウレア、1-ペンチルチオウレア、2-ペンチルチオウレア、3-ペンチルチオウレア、i-ペンチルチオウレア、ネオペンチルチオウレア、t-ペンチルチオウレア、1-ヘキシルチオウレア、2-ヘキシルチオウレア、3-ヘキシルチオウレア、1-メチル-n-ペンチルチオウレア、1,1,2-トリメチル-n-プロピルチオウレア、1,2,2-トリメチル-n-プロピルチオウレア

及び3,3-ジメチル-n-ブチルチオウレア等が挙げられる。

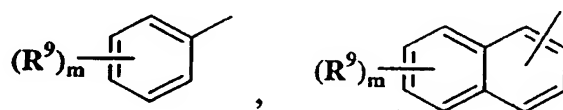
アリールチオウレア基としては、フェニルチオウレア、o-メチルフェニルチオウレア、p-メチルフェニルチオウレア、p-クロルフェニルチオウレア、p-フルオロフェニルチオウレア、p-メトキシフェニルチオウレア、p-ニトロフェニルチオウレア、p-シアノフェニルチオウレア、1-ナフチルチオウレア及び2-ナフチルチオウレアが挙げられる。

アリールC<sub>1-6</sub>アルキルチオウレア基としては、ベンジルチオウレア、o-メチルベンジルチオウレア、p-メチルベンジルチオウレア、p-クロルベンジルチオウレア、p-フルオロベンジルチオウレア、p-メトキシベンジルチオウレア、p-ニトロベンジルチオウレア、p-シアノベンジルチオウレア、1-ナフチルメチルチオウレア、2-ナフチルメチルチオウレア及びピリジルメチルチオウレアが挙げられる。

本発明に用いられる好ましい化合物としては、以下に挙げる化合物が挙げられる。

(1) R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が、共にメチル基であり、-X-Y-Z-の組み合わせが-C(O)-NH-、-C(O)-NMe-、-CH<sub>2</sub>-NH-、-SO<sub>2</sub>-NH-又は-NH-C(O)-NH-である式(1)で表されるインダン誘導体又はその医薬的に許容され得る塩。

(2) Wが



であり、R<sup>9</sup>が、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基（該アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、アミノカルボニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニル基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基、アミノスルホニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基又はカルボキシル基である上記(1)

) 記載のインダン誘導体又はその医薬的に許容され得る塩。

(3)  $R^1$ が水素原子又はニトロ基である上記(2)記載のインダン誘導体又はその医薬的に許容され得る塩。

(4)  $R^4$ が $R^5$ と一緒にって結合を意味するか、 $R^4$ が $R^5$ と一緒にって酸素原子を意味するか又は $R^4$ が水酸基、 $R^5$ が水素原子で、 $R^6$ がアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基〔該アルキルアミノ基及びジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基は、ハロゲン原子、カルボキシル基、 $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基、水酸基、ホルミル基、シアノ基又はニトロ基により任意に置換されていてもよい。〕、 $C_{1-6}$ シクロアルキルアミノ基、アリール $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ(アリール $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基〔該アリール $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ(アリール $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基は、何れも $R^{19}$  ( $R^{19}$ は、ハロゲン原子、カルボキシル基、 $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、フェニル基〔該フェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$ アルキル基又は $C_{1-4}$ アルコキシ基により任意に置換されていてもよい〕、ホルミル基、シアノ基又はニトロ基を意味する)により任意に置換されていてもよい〕、1-ピロリジニル基、1-イミダゾリジニル基、1-ピペリジニル基、1-ピペラジニル基又は1-モルホリノ基である上記(3)記載のインダン誘導体又はその医薬的に許容され得る塩。

(5)  $R^8$ が、水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基〔該アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい〕、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基又はカルボキシル基である上記(4)記載のインダン誘導体又はその医薬的に許容され得る塩。

(6)  $R^4$ が $R^5$ と一緒にって結合を意味する上記(5)記載のインダン誘導体又はその医薬的に許容され得る塩。

(7)  $R^4$ が水酸基であり、 $R^5$ が水素原子であり、 $R^6$ がアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基〔該アルキルアミノ基及びジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基は、ハロゲン原子、カルボキシル基、 $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基、

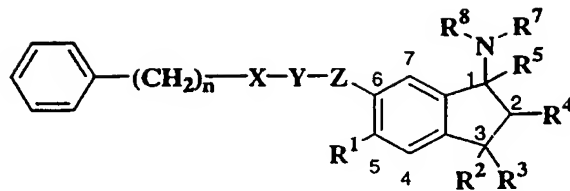
水酸基、ホルミル基、シアノ基又はニトロ基により任意に置換されていてもよい。} 又はC<sub>1-6</sub>シクロアルキルアミノ基である上記(5)記載のインダン誘導体又はその医薬的に許容され得る塩。

(8) Wが4-メトキシフェニル基である上記(6)記載のインダン誘導体又はその医薬的に許容され得る塩。

(9) R<sup>6</sup>がイソプロピルアミノ基又はシクロプロピルアミノ基であり、Wが4-メトキシフェニル基である上記(7)記載のインダン誘導体又はその医薬的に許容され得る塩。

以下に、本発明に用いることができる化合物の具体例を示すが、本発明はこれらに制限されるものではない。なお、「Me」はメチル基を、「Et」はエチル基を、「Pr」はプロピル基を、「Bu」はブチル基を、「Ac」はアセチル基(COCH<sub>3</sub>)を、「-」は結合をそれぞれ意味する。

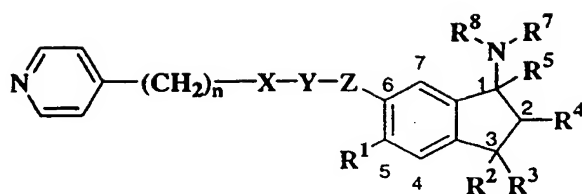
化合物例 表 1



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	n	X	Y	Z
H	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	1	CO	NH	-	-
F	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	1	CO	NH	-	-
Br	n-Pr	n-Pr	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	1	CO	NH	-	-
Me	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CF <sub>3</sub>	Me	Et	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	2	CO	NH	CH <sub>2</sub>	-
CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	1	CO	NH	-	-
C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	Me	Me	—	—	Me	H	1	CO	NH	-
OMe	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	2	CO	NH	-	-
OCF <sub>3</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	1	CO	NH	-	-
CH <sub>2</sub> OMe	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	1	CO	NH	-	-
c-Pr	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	3	CO	NH	-	-
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	1	CO	NH	-	-
CN	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	1	CO	NH	-	-
CHO	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	1	CH <sub>2</sub>	NH	-	-
CO <sub>2</sub> H	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	1	CO	NH	-	-
OH	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	1	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>	-
CH <sub>2</sub> OH	Me	Me	—	—	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	1	CO	NH	-	-
NHCHO	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	1	NH	CO	NH	-
NHCN	Me	Me	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NH <sub>2</sub>	Me	Me	OAc	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	1	CO	NH	-	-
NHMe	Me	Me	OAc	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	1	CO	NH	-	-
NMe <sub>2</sub>	Me	Me	OAc	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	1	CO	NH	-	-
NHCOMe	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	1	CO	NH	CH <sub>2</sub>	-
NHSO <sub>2</sub> Me	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	1	CO	NH	-	-
CONH <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	4	CO	NH	-	-
CONHMe	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	3	CO	NH	-	-
CONMe <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	2	CO	NH	-	-
COMe	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> Me	Me	Me	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> Ph	Me	Me	OAc	H	i-Pr	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	1	CO	NH	-	-

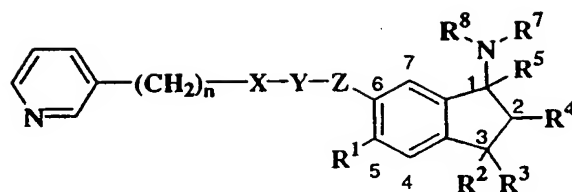


化合物例 表 2



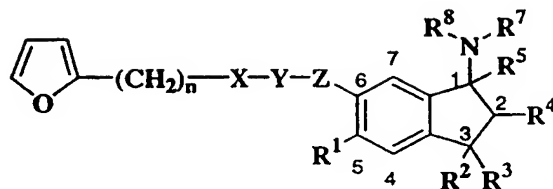
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	n	X	Y	Z
H	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
F	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
Br	n-Pr	n-Pr	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
Me	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CF <sub>3</sub>	Me	Et	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		2	CO	NH	CH <sub>2</sub>
CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	Me	Me	—		Me	H	1	CO	NH	-
OMe	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		2	CO	NH	-
OCF <sub>3</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
CH <sub>2</sub> OMe	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
c-Pr	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		3	CO	NH	-
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
CN	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
CHO	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CH <sub>2</sub>	NH	-
CO <sub>2</sub> H	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
OH	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>
CH <sub>2</sub> OH	Me	Me	—		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
NHCHO	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	NH	CO	NH
NHCN	Me	Me	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NH <sub>2</sub>	Me	Me	OAc	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
NHMe	Me	Me	OAc	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
NMe <sub>2</sub>	Me	Me	OAc	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
NHCOMe	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	CH <sub>2</sub>
NHSO <sub>2</sub> Me	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
CONH <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		4	CO	NH	-
CONHMe	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		3	CO	NH	-
CONMe <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		2	CO	NH	-
COMe	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> Me	Me	Me	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> Ph	Me	Me	OAc	H	i-Pr	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-

化合物例 表 3



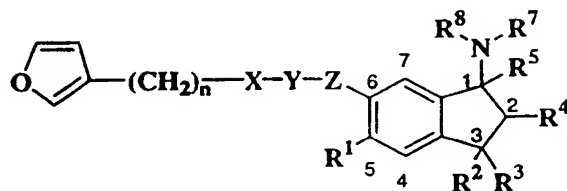
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	n	X	Y	Z
H	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
F	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
Br	n-Pr	n-Pr	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
Me	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CF <sub>3</sub>	Me	Et	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		2	CO	NH	CH <sub>2</sub>
CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	Me	Me	—		Me	H	1	CO	NH	-
OMe	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		2	CO	NH	-
OCF <sub>3</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
CH <sub>2</sub> OMe	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
c-Pr	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		3	CO	NH	-
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
CN	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
CHO	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CH <sub>2</sub>	NH	-
CO <sub>2</sub> H	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
OH	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>
CH <sub>2</sub> OH	Me	Me	—		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
NHCHO	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	NH	CO	NH
NHCN	Me	Me	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NH <sub>2</sub>	Me	Me	OAc	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
NHMe	Me	Me	OAc	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
NMe <sub>2</sub>	Me	Me	OAc	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
NHCOMe	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	CH <sub>2</sub>
NHSO <sub>2</sub> Me	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
CONH <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		4	CO	NH	-
CONHMe	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		3	CO	NH	-
CONMe <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		2	CO	NH	-
COMe	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> Me	Me	Me	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> Ph	Me	Me	OAc	H	i-Pr	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-

化合物例 表 4



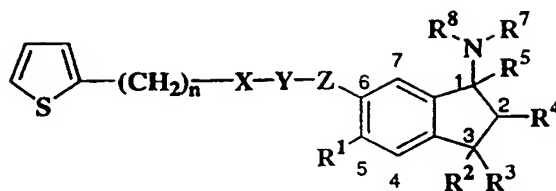
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	n	X	Y	Z
H	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
F	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
Br	n-Pr	n-Pr	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
Me	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CF <sub>3</sub>	Me	Et	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		2	CO	NH	CH <sub>2</sub>
CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	Me	Me	—		Me	H	1	CO	NH	-
OMe	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		2	CO	NH	-
OCF <sub>3</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
CH <sub>2</sub> OMe	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
c-Pr	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		3	CO	NH	-
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
CN	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
CHO	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CH <sub>2</sub>	NH	-
CO <sub>2</sub> H	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
OH	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>
CH <sub>2</sub> OH	Me	Me	—		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
NHCHO	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	NH	CO	NH
NHCN	Me	Me	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NH <sub>2</sub>	Me	Me	OAc	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
NHMe	Me	Me	OAc	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
NMe <sub>2</sub>	Me	Me	OAc	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
NHCOMe	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	CH <sub>2</sub>
NHSO <sub>2</sub> Me	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
CONH <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		4	CO	NH	-
CONHMe	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		3	CO	NH	-
CONMe <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		2	CO	NH	-
COMe	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> Me	Me	Me	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> Ph	Me	Me	OAc	H	i-Pr	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-

化合物例 表 5



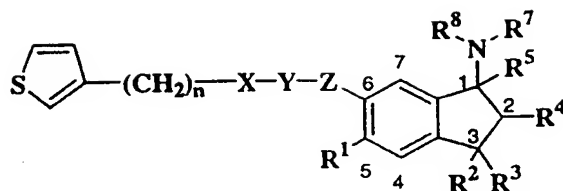
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	n	X	Y	Z
H	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
F	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
Br	n-Pr	n-Pr	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
Me	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CF <sub>3</sub>	Me	Et	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		2	CO	NH	CH <sub>2</sub>
CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	Me	Me	—		Me	H	1	CO	NH	-
OMe	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		2	CO	NH	-
OCF <sub>3</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
CH <sub>2</sub> OMe	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
c-Pr	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		3	CO	NH	-
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
CN	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
CHO	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CH <sub>2</sub>	NH	-
CO <sub>2</sub> H	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
OH	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>
CH <sub>2</sub> OH	Me	Me	—		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
NHCHO	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	NH	CO	NH
NHCN	Me	Me	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NH <sub>2</sub>	Me	Me	OAc	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
NHMe	Me	Me	OAc	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
NMe <sub>2</sub>	Me	Me	OAc	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
NHCOMe	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	CH <sub>2</sub>
NHSO <sub>2</sub> Me	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
CONH <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		4	CO	NH	-
CONHMe	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		3	CO	NH	-
CONMe <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		2	CO	NH	-
COMe	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> Me	Me	Me	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> Ph	Me	Me	OAc	H	i-Pr	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-

化合物例 表 6



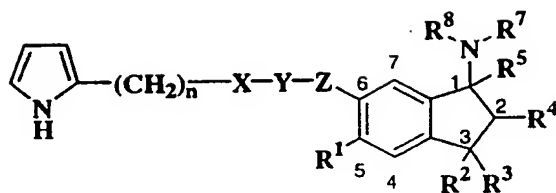
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	n	X	Y	Z
H	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
F	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
Br	n-Pr	n-Pr	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
Me	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CF <sub>3</sub>	Me	Et	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	2	CO	NH	CH <sub>2</sub>
CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	Me	Me	—	—	Me	H	1	CO	NH	-
OMe	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	2	CO	NH	-
OCF <sub>3</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
CH <sub>2</sub> OMe	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
c-Pr	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	3	CO	NH	-
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
CN	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
CHO	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
CO <sub>2</sub> H	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
OH	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>
CH <sub>2</sub> OH	Me	Me	—	—	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
NHCHO	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	NH	CO	NH
NHCN	Me	Me	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NH <sub>2</sub>	Me	Me	OAc	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
NHMe	Me	Me	OAc	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
NMe <sub>2</sub>	Me	Me	OAc	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
NHCOMe	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	CH <sub>2</sub>
NHSO <sub>2</sub> Me	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
CONH <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	4	CO	NH	-
CONHMe	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	3	CO	NH	-
CONMe <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	2	CO	NH	-
COMe	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> Me	Me	Me	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> Ph	Me	Me	OAc	H	i-Pr	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-

化合物例 表 7



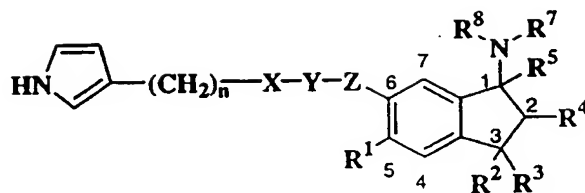
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	n	X	Y	Z
H	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
F	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
Br	n-Pr	n-Pr	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
Me	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CF <sub>3</sub>	Me	Et	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	2	CO	NH	CH <sub>2</sub>
CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	Me	Me	—	—	Me	H	1	CO	NH	-
OMe	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	2	CO	NH	-
OCF <sub>3</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
CH <sub>2</sub> OMe	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
c-Pr	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	3	CO	NH	-
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
CN	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
CHO	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
CO <sub>2</sub> H	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
OH	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>
CH <sub>2</sub> OH	Me	Me	—	—	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
NHCHO	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	NH	CO	NH
NHCN	Me	Me	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NH <sub>2</sub>	Me	Me	OAc	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
NHMe	Me	Me	OAc	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
NMe <sub>2</sub>	Me	Me	OAc	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
NHCOMe	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	CH <sub>2</sub>
NHSO <sub>2</sub> Me	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
CONH <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	4	CO	NH	-
CONHMe	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	3	CO	NH	-
CONMe <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	2	CO	NH	-
COMe	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> Me	Me	Me	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> Ph	Me	Me	OAc	H	i-Pr	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-

化合物例 表 8



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	n	X	Y	Z
H	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
F	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
Br	n-Pr	n-Pr	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
Me	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CF <sub>3</sub>	Me	Et	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		2	CO	NH	CH <sub>2</sub>
CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	Me	Me	—		Me	H	1	CO	NH	-
OMe	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		2	CO	NH	-
OCF <sub>3</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
CH <sub>2</sub> OMe	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
c-Pr	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		3	CO	NH	-
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
CN	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
CHO	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CH <sub>2</sub>	NH	-
CO <sub>2</sub> H	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
OH	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>
CH <sub>2</sub> OH	Me	Me	—		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
NHCHO	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	NH	CO	NH
NHCN	Me	Me	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NH <sub>2</sub>	Me	Me	OAc	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
NHMe	Me	Me	OAc	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
NMe <sub>2</sub>	Me	Me	OAc	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
NHCOMe	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	CH <sub>2</sub>
NHSO <sub>2</sub> Me	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
CONH <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		4	CO	NH	-
CONHMe	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		3	CO	NH	-
CONMe <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		2	CO	NH	-
COMe	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> Me	Me	Me	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> Ph	Me	Me	OAc	H	i-Pr	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-

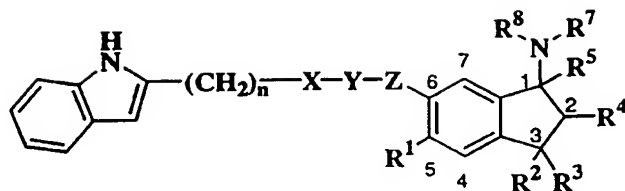
化合物例 表 9



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	n	X	Y	Z
H	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
F	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
Br	n-Pr	n-Pr	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
Me	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CF <sub>3</sub>	Me	Et	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	2	CO	NH	CH <sub>2</sub>
CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	Me	Me	—	—	Me	H	1	CO	NH	-
OMe	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	2	CO	NH	-
OCF <sub>3</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
CH <sub>2</sub> OMe	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
c-Pr	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	3	CO	NH	-
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
CN	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
CHO	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
CO <sub>2</sub> H	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
OH	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>
CH <sub>2</sub> OH	Me	Me	—	—	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
NHCHO	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	NH	CO	NH
NHCN	Me	Me	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NH <sub>2</sub>	Me	Me	OAc	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
NHMe	Me	Me	OAc	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
NMe <sub>2</sub>	Me	Me	OAc	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
NHCOMe	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	CH <sub>2</sub>
NHSO <sub>2</sub> Me	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
CONH <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	4	CO	NH	-
CONHMe	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	3	CO	NH	-
CONMe <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	2	CO	NH	-
COMe	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> Me	Me	Me	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> Ph	Me	Me	OAc	H	i-Pr	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-

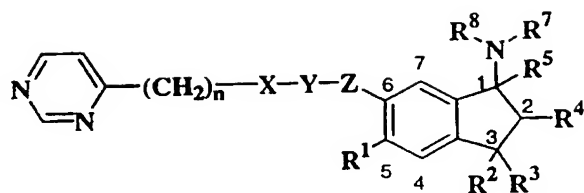


化合物例 表 1 0



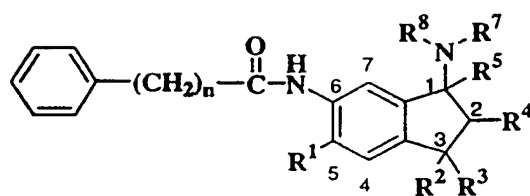
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	n	X	Y	Z
H	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	1	CO	NH	-	-
F	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	1	CO	NH	-	-
Br	n-Pr	n-Pr	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	1	CO	NH	-	-
Me	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CF <sub>3</sub>	Me	Et	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	2	CO	NH	CH <sub>2</sub>	-
CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	1	CO	NH	-	-
C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	Me	Me	—	Me	H	1	CO	NH	-	-
OMe	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	2	CO	NH	-	-
OCF <sub>3</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	1	CO	NH	-	-
CH <sub>2</sub> OMe	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	1	CO	NH	-	-
c-Pr	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	3	CO	NH	-	-
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	1	CO	NH	-	-
CN	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	1	CO	NH	-	-
CHO	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	1	CH <sub>2</sub>	NH	-	-
CO <sub>2</sub> H	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	1	CO	NH	-	-
OH	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	1	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>	-
CH <sub>2</sub> OH	Me	Me	—	—	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	1	CO	NH	-	-
NHCHO	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	1	NH	CO	NH	-
NHCN	Me	Me	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NH <sub>2</sub>	Me	Me	OAc	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	1	CO	NH	-	-
NHMe	Me	Me	OAc	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	1	CO	NH	-	-
NMe <sub>2</sub>	Me	Me	OAc	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	1	CO	NH	-	-
NHCOMe	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	1	CO	NH	CH <sub>2</sub>	-
NHSO <sub>2</sub> Me	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	1	CO	NH	-	-
CONH <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	4	CO	NH	-	-
CONHMe	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	3	CO	NH	-	-
CONMe <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	2	CO	NH	-	-
COMe	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> Me	Me	Me	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> Ph	Me	Me	OAc	H	i-Pr	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	1	CO	NH	-	-

化合物例 表 1 1.



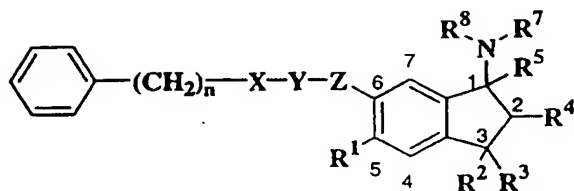
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	n	X	Y	Z
H	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
F	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
Br	n-Pr	n-Pr	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
Me	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CF <sub>3</sub>	Me	Et	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	2	CO	NH	CH <sub>2</sub>
CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	Me	Me	—	—	Me	H	1	CO	NH	-
OMe	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	2	CO	NH	-
OCF <sub>3</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
CH <sub>2</sub> OMe	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
c-Pr	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	3	CO	NH	-
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
CN	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
CHO	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
CO <sub>2</sub> H	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
OH	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>
CH <sub>2</sub> OH	Me	Me	—	—	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
NHCHO	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	NH	CO	NH
NHCN	Me	Me	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NH <sub>2</sub>	Me	Me	OAc	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
NHMe	Me	Me	OAc	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
NMe <sub>2</sub>	Me	Me	OAc	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
NHCOMe	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	CH <sub>2</sub>
NHSO <sub>2</sub> Me	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-
CONH <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	4	CO	NH	-
CONHMe	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	3	CO	NH	-
CONMe <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	2	CO	NH	-
COMe	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> Me	Me	Me	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> Ph	Me	Me	OAc	H	i-Pr	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	1	CO	NH	-

化合物例 表 1 2



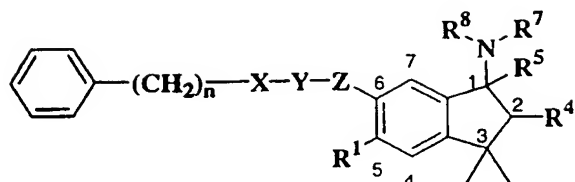
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	n
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		0
NO <sub>2</sub>	Me	Me	—		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		2
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	Et	H	3
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	4
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		1
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		1
CN	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		0
CN	Me	Me	—		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1
CN	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		2
CN	Me	Me	OH	H	Et	H	3
CN	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	4
NO <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1
NO <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1
NO <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1
NO <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1
NO <sub>2</sub>	Et	Et	OH	H	c-Pr	H	0
NO <sub>2</sub>	Et	Et	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1
NO <sub>2</sub>	Et	Et	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		2
NO <sub>2</sub>	Et	Et	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		3
NO <sub>2</sub>	Et	Et	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		4
CN	Et	Et	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1
NO <sub>2</sub>	n-Pr	n-Pr	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1
CN	n-Pr	n-Pr	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1
NO <sub>2</sub>	i-Pr	i-Pr	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1
CN	i-Pr	i-Pr	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1
NO <sub>2</sub>	n-Bu	n-Bu	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1
NO <sub>2</sub>	i-Bu	i-Bu	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1
NO <sub>2</sub>	t-Bu	t-Bu	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1
NO <sub>2</sub>	n-Pe	n-Pe	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1
NO <sub>2</sub>	n-Hex	n-Hex	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1

化合物例 表 1 3



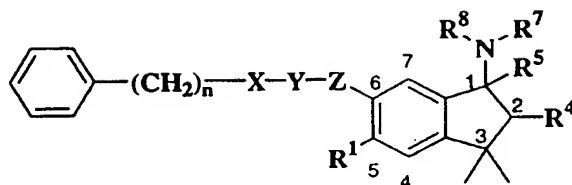
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	n	X	Y	Z
H	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		2	CO	NH	CH <sub>2</sub>
F	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		2	CO	NH	CH <sub>2</sub>
Br	Me	Me	OH	H	Et	H	2	CO	NH	CH <sub>2</sub>
Me	Et	Et	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	CH <sub>2</sub>
CF <sub>3</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	—		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	CH <sub>2</sub>
C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	CH <sub>2</sub>
OMe	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	CH <sub>2</sub>
OCF <sub>3</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	CH <sub>2</sub>
CH <sub>2</sub> OMe	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CH <sub>2</sub>	NH	-
c-Pr	Me	Me	OH	H	n-Pr	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CH <sub>2</sub>	NH	-
CN	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CH <sub>2</sub>	NH	-
CHO	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CH <sub>2</sub>	NH	-
CO <sub>2</sub> H	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CH <sub>2</sub>	NH	-
OH	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	CO	NH	-
CH <sub>2</sub> OH	Me	Me	OH	H	c-Pr	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>
NHCHO	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		2	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>
NHCN	Me	Me	OH	H	n-Bu	H	2	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>
NH <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		4	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>
NHMe	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		3	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>
NMe <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		2	SO <sub>2</sub>	NH	-
NHCOMe	Et	Et	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	SO <sub>2</sub>	NH	-
NHSO <sub>2</sub> Me	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	1	SO <sub>2</sub>	NH	-
CONH <sub>2</sub>	Me	Me	—		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	SO <sub>2</sub>	NH	-
CONHMe	Me	Me	OAc	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	SO <sub>2</sub>	NH	-
CONMe <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	SO <sub>2</sub>	NH	-
COMe	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	NH	CO	NH
CO <sub>2</sub> Me	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	NH	CO	NH
CO <sub>2</sub> Ph	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	NH	CO	NH
CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1	NH	CO	NH

化合物例 表 1 4



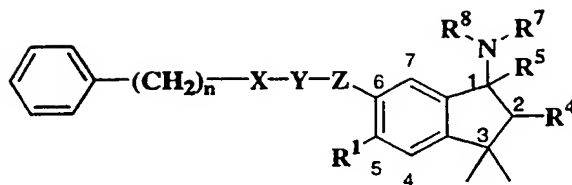
R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	n	X	Y	Z
H	OH	H	H	H	1	CO	NH	CH <sub>2</sub>
F	OH	H	Ph	H	1	CO	NH	CH <sub>2</sub>
Br	—	—	Me	H	2	CO	NH	CH <sub>2</sub>
Me	OH	H	Et	H	2	CO	NH	CH <sub>2</sub>
CF <sub>3</sub>	OH	H	n-Pr	H	1	CO	NH	CH <sub>2</sub>
CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	OH	H	i-Pr	H	1	CO	NH	CH <sub>2</sub>
C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	OH	H	n-Bu	H	1	CO	NH	CH <sub>2</sub>
OMe	OH	H	t-Bu	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
OCF <sub>3</sub>	OH	H	CH=CH <sub>2</sub>	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
CH <sub>2</sub> OMe	OH	H	CH <sub>2</sub> CCH	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
c-Pr	OH	H	c-Pr	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
NO <sub>2</sub>	OH	H	Et	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
CN	OH	H	i-Pr	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
CHO	OH	H	p-MeOPh	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
CO <sub>2</sub> H	OH	H	c-Pentyl	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
OH	OH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	H	4	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>
CH <sub>2</sub> OH	OH	H	CH <sub>2</sub> Ph	H	2	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>
NHCHO	OH	H	Ph	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>
NHCN	OH	H	Ph	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>
NH <sub>2</sub>	—	—	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>
NHMe	—	—	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	—	1	SO <sub>2</sub>	NH	-
NMe <sub>2</sub>	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	—	1	SO <sub>2</sub>	NH	-
NHCOMe	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	—	1	SO <sub>2</sub>	NH	-
NHSO <sub>2</sub> Me	OH	H	i-Pr	H	1	SO <sub>2</sub>	NH	-
CONH <sub>2</sub>	OH	H	c-Pr	H	1	SO <sub>2</sub>	NH	-
CONHMe	OH	H	Me	H	1	NH	CO	NH
CONMe <sub>2</sub>	OH	H	Et	H	1	NH	CO	NH
COMe	OH	H	n-Pr	H	1	NH	CO	NH
CO <sub>2</sub> Me	OH	H	i-Pr	H	1	NH	CO	NH
CO <sub>2</sub> Ph	OH	H	c-Pr	H	1	NH	CO	NH
CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	H	i-Bu	H	1	NH	CO	NH

化合物例 表 1 5.



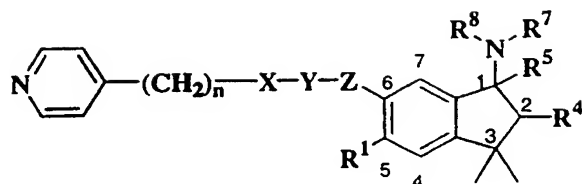
R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	n	X	Y	Z
H	OH	H	H	H	0	NH	CO	NH
F	OH	H	Ph	H	2	CO	NH	-
Br	—	—	Me	H	2	CO	NH	-
Me	OH	H	Et	H	3	CO	NH	-
CF <sub>3</sub>	OH	H	n-Pr	H	4	CO	NH	-
CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	OH	H	i-Pr	H	3	CO	NH	-
C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	OH	H	n-Bu	H	4	CO	NH	-
OMe	OH	H	t-Bu	H	0	CO	NH	-
OCF <sub>3</sub>	OH	H	CH=CH <sub>2</sub>	H	2	CO	NH	-
CH <sub>2</sub> OMe	OH	H	CH <sub>2</sub> CCH	H	2	CO	NH	-
c-Pr	OH	H	c-Pr	H	0	CO	NH	-
NO <sub>2</sub>	OH	H	Et	H	2	CO	NH	-
CN	OH	H	i-Pr	H	2	CO	NH	-
CHO	OH	H	p-MeOPh	H	3	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> H	OH	H	c-Pentyl	H	4	CO	NH	-
OH	OH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	H	3	CO	NH	-
CH <sub>2</sub> OH	OH	H	CH <sub>2</sub> Ph	H	2	CO	NH	-
NHCHO	OH	H	Ph	H	2	CO	NH	-
NHCN	OH	H	Ph	H	2	CO	NH	-
NH <sub>2</sub>	—	—	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	H	3	CO	NH	-
NHMe	—	—	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	—	2	CO	NH	-
NMe <sub>2</sub>	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	—	2	CO	NH	-
NHCOMe	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	—	3	CO	NH	-
NHSO <sub>2</sub> Me	OH	H	i-Pr	H	2	CO	NH	-
CONH <sub>2</sub>	OH	H	c-Pr	H	2	CO	NH	-
CONHMe	OH	H	Me	H	2	CO	NH	-
CONMe <sub>2</sub>	OH	H	Et	H	2	CO	NH	-
COMe	OH	H	n-Pr	H	2	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> Me	OH	H	i-Pr	H	2	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> Ph	OH	H	c-Pr	H	2	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	H	i-Bu	H	2	CO	NH	-

化合物例 表 1 6



R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	n	X	Y	Z
H	OH	H	CH=CH <sub>2</sub>	H	1	CO	NH	-
F	OH	H	CH <sub>2</sub> CCH	H	1	CO	NH	-
Br	—	—	c-Pr	H	1	CO	NH	-
Me	OH	H	Et	H	2	CO	NH	-
CF <sub>3</sub>	OH	H	i-Pr	H	2	CO	NH	-
CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	OH	H	p-MeOPh	H	2	CO	NH	-
C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	OH	H	c-Pentyl	H	1	CO	NH	-
OMe	OH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	H	1	CO	NH	-
OCF <sub>3</sub>	OH	H	CH <sub>2</sub> Ph	H	1	CO	NH	-
CH <sub>2</sub> OMe	OH	H	Ph	H	1	CO	NH	-
c-Pr	OH	H	Ph	H	1	CO	NH	-
NO <sub>2</sub>	OH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	H	1	CO	NH	-
CN	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CHO	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> H	OH	H	n-Pr	H	1	CO	NH	-
OH	OH	H	i-Pr	H	1	NH	CO	NH
CH <sub>2</sub> OH	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NHCHO	OH	H	i-Bu	H	1	CO	NH	-
NHCN	OH	H	H	H	1	CO	NH	-
NH <sub>2</sub>	—	—	Ph	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
NHMe	—	—	Me	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
NMe <sub>2</sub>	OH	H	Et	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
NHCOMe	OH	H	n-Pr	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
NHSO <sub>2</sub> Me	OH	H	i-Pr	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
CONH <sub>2</sub>	OH	H	n-Bu	H	1	CO	NH	-
CONHMe	OH	H	t-Bu	H	1	CO	NH	-
CONMe <sub>2</sub>	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	H	1	CO	NH	-
COMe	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> Ph	OH	H	i-Pr	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-

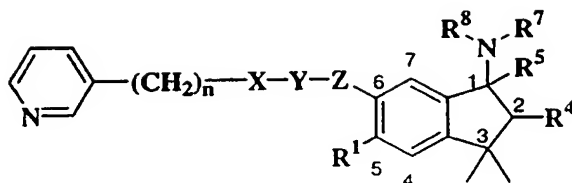
化合物例 表 1 7.



R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	n	X	Y	Z
H	OH	H	CH=CH <sub>2</sub>	H	1	CO	NH	-
F	OH	H	CH <sub>2</sub> CCH	H	1	CO	NH	-
Br	—		c-Pr	H	1	CO	NH	-
Me	OH	H	Et	H	2	CO	NH	-
CF <sub>3</sub>	OH	H	i-Pr	H	2	CO	NH	-
CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	OH	H	p-MeOPh	H	2	CO	NH	-
C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	OH	H	c-Pentyl	H	1	CO	NH	-
OMe	OH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	H	1	CO	NH	-
OCF <sub>3</sub>	OH	H	CH <sub>2</sub> Ph	H	1	CO	NH	-
CH <sub>2</sub> OMe	OH	H	Ph	H	1	CO	NH	-
c-Pr	OH	H	Ph	H	1	CO	NH	-
NO <sub>2</sub>	OH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	H	1	CO	NH	-
CN	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CHO	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> H	OH	H	n-Pr	H	1	CO	NH	-
OH	OH	H	i-Pr	H	1	NH	CO	NH
CH <sub>2</sub> OH	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NHCHO	OH	H	i-Bu	H	1	CO	NH	-
NHCN	OH	H	H	H	1	CO	NH	-
NH <sub>2</sub>	—		Ph	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
NHMe	—		Me	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
NMe <sub>2</sub>	OH	H	Et	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
NHCOMe	OH	H	n-Pr	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
NHSO <sub>2</sub> Me	OH	H	i-Pr	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
CONH <sub>2</sub>	OH	H	n-Bu	H	1	CO	NH	-
CONHMe	OH	H	t-Bu	H	1	CO	NH	-
CONMe <sub>2</sub>	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		1	CO	NH	-
COMe	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> Ph	OH	H	i-Pr	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-

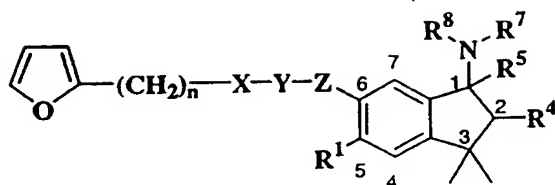


化合物例 表 1 8



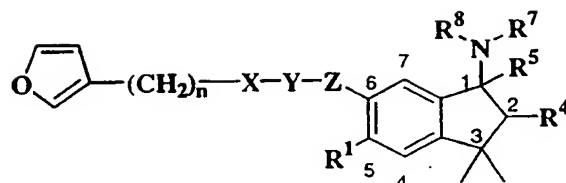
R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	n	X	Y	Z
H	OH	H	CH=CH <sub>2</sub>	H	1	CO	NH	-
F	OH	H	CH <sub>2</sub> CCH	H	1	CO	NH	-
Br	—		c-Pr	H	1	CO	NH	-
Me	OH	H	Et	H	2	CO	NH	-
CF <sub>3</sub>	OH	H	i-Pr	H	2	CO	NH	-
CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	OH	H	p-MeOPh	H	2	CO	NH	-
C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	OH	H	c-Pentyl	H	1	CO	NH	-
OMe	OH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	H	1	CO	NH	-
OCF <sub>3</sub>	OH	H	CH <sub>2</sub> Ph	H	1	CO	NH	-
CH <sub>2</sub> OMe	OH	H	Ph	H	1	CO	NH	-
c-Pr	OH	H	Ph	H	1	CO	NH	-
NO <sub>2</sub>	OH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	H	1	CO	NH	-
CN	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CHO	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> H	OH	H	n-Pr	H	1	CO	NH	-
OH	OH	H	i-Pr	H	1	NH	CO	NH
CH <sub>2</sub> OH	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NHCHO	OH	H	i-Bu	H	1	CO	NH	-
NHCN	OH	H	H	H	1	CO	NH	-
NH <sub>2</sub>	—		Ph	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
NHMe	—		Me	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
NMe <sub>2</sub>	OH	H	Et	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
NHCOMe	OH	H	n-Pr	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
NHSO <sub>2</sub> Me	OH	H	i-Pr	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
CONH <sub>2</sub>	OH	H	n-Bu	H	1	CO	NH	-
CONHMe	OH	H	t-Bu	H	1	CO	NH	-
CONMe <sub>2</sub>	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		1	CO	NH	-
COMe	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> Ph	OH	H	i-Pr	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-

化合物例 表 1 9.



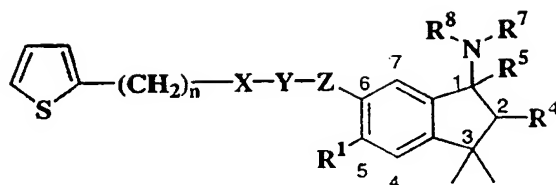
R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	n	X	Y	Z
H	OH	H	CH=CH <sub>2</sub>	H	1	CO	NH	-
F	OH	H	CH <sub>2</sub> CCH	H	1	CO	NH	-
Br	—		c-Pr	H	1	CO	NH	-
Me	OH	H	Et	H	2	CO	NH	-
CF <sub>3</sub>	OH	H	i-Pr	H	2	CO	NH	-
CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	OH	H	p-MeOPh	H	2	CO	NH	-
C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	OH	H	c-Pentyl	H	1	CO	NH	-
OMe	OH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	H	1	CO	NH	-
OCF <sub>3</sub>	OH	H	CH <sub>2</sub> Ph	H	1	CO	NH	-
CH <sub>2</sub> OMe	OH	H	Ph	H	1	CO	NH	-
c-Pr	OH	H	Ph	H	1	CO	NH	-
NO <sub>2</sub>	OH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	H	1	CO	NH	-
CN	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CHO	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> H	OH	H	n-Pr	H	1	CO	NH	-
OH	OH	H	i-Pr	H	1	NH	CO	NH
CH <sub>2</sub> OH	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NHCHO	OH	H	i-Bu	H	1	CO	NH	-
NHCN	OH	H	H	H	1	CO	NH	-
NH <sub>2</sub>	—		Ph	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
NHMe	—		Me	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
NMe <sub>2</sub>	OH	H	Et	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
NHCOMe	OH	H	n-Pr	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
NHSO <sub>2</sub> Me	OH	H	i-Pr	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
CONH <sub>2</sub>	OH	H	n-Bu	H	1	CO	NH	-
CONHMe	OH	H	t-Bu	H	1	CO	NH	-
CONMe <sub>2</sub>	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		1	CO	NH	-
COMe	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> Ph	OH	H	i-Pr	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-

化合物例 表 2'0



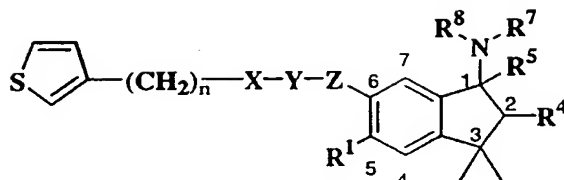
R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	n	X	Y	Z
H	OH	H	CH=CH <sub>2</sub>	H	1	CO	NH	-
F	OH	H	CH <sub>2</sub> CCH	H	1	CO	NH	-
Br	—	—	c-Pr	H	1	CO	NH	-
Me	OH	H	Et	H	2	CO	NH	-
CF <sub>3</sub>	OH	H	i-Pr	H	2	CO	NH	-
CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	OH	H	p-MeOPh	H	2	CO	NH	-
C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	OH	H	c-Pentyl	H	1	CO	NH	-
OMe	OH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	H	1	CO	NH	-
OCF <sub>3</sub>	OH	H	CH <sub>2</sub> Ph	H	1	CO	NH	-
CH <sub>2</sub> OMe	OH	H	Ph	H	1	CO	NH	-
c-Pr	OH	H	Ph	H	1	CO	NH	-
NO <sub>2</sub>	OH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	H	1	CO	NH	-
CN	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CHO	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> H	OH	H	n-Pr	H	1	CO	NH	-
OH	OH	H	i-Pr	H	1	NH	CO	NH
CH <sub>2</sub> OH	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NHCHO	OH	H	i-Bu	H	1	CO	NH	-
NHCN	OH	H	H	H	1	CO	NH	-
NH <sub>2</sub>	—	—	Ph	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
NHMe	—	—	Me	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
NMe <sub>2</sub>	OH	H	Et	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
NHCOMe	OH	H	n-Pr	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
NHSO <sub>2</sub> Me	OH	H	i-Pr	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
CONH <sub>2</sub>	OH	H	n-Bu	H	1	CO	NH	-
CONHMe	OH	H	t-Bu	H	1	CO	NH	-
CONMe <sub>2</sub>	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	H	1	CO	NH	-
COMe	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> Ph	OH	H	i-Pr	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-

化合物例 表 2 1



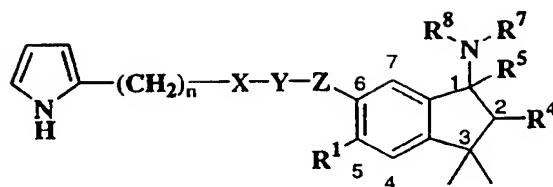
R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	n	X	Y	Z
H	OH	H	CH=CH <sub>2</sub>	H	1	CO	NH	-
F	OH	H	CH <sub>2</sub> CCH	H	1	CO	NH	-
Br	—		c-Pr	H	1	CO	NH	-
Me	OH	H	Et	H	2	CO	NH	-
CF <sub>3</sub>	OH	H	i-Pr	H	2	CO	NH	-
CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	OH	H	p-MeOPh	H	2	CO	NH	-
C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	OH	H	c-Pentyl	H	1	CO	NH	-
OMe	OH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	H	1	CO	NH	-
OCF <sub>3</sub>	OH	H	CH <sub>2</sub> Ph	H	1	CO	NH	-
CH <sub>2</sub> OMe	OH	H	Ph	H	1	CO	NH	-
c-Pr	OH	H	Ph	H	1	CO	NH	-
NO <sub>2</sub>	OH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	H	1	CO	NH	-
CN	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CHO	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> H	OH	H	n-Pr	H	1	CO	NH	-
OH	OH	H	i-Pr	H	1	NH	CO	NH
CH <sub>2</sub> OH	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NHCHO	OH	H	i-Bu	H	1	CO	NH	-
NHCN	OH	H	H	H	1	CO	NH	-
NH <sub>2</sub>	—		Ph	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
NHMe	—		Me	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
NMe <sub>2</sub>	OH	H	Et	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
NHCOMe	OH	H	n-Pr	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
NHSO <sub>2</sub> Me	OH	H	i-Pr	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
CONH <sub>2</sub>	OH	H	n-Bu	H	1	CO	NH	-
CONHMe	OH	H	t-Bu	H	1	CO	NH	-
CONMe <sub>2</sub>	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		1	CO	NH	-
COMe	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> Ph	OH	H	i-Pr	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-

化合物例 表 2 2



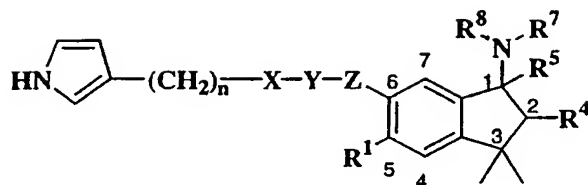
R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	n	X	Y	Z
H	OH	H	CH=CH <sub>2</sub>	H	1	CO	NH	-
F	OH	H	CH <sub>2</sub> CCH	H	1	CO	NH	-
Br	—	—	c-Pr	H	1	CO	NH	-
Me	OH	H	Et	H	2	CO	NH	-
CF <sub>3</sub>	OH	H	i-Pr	H	2	CO	NH	-
CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	OH	H	p-MeOPh	H	2	CO	NH	-
C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	OH	H	c-Pentyl	H	1	CO	NH	-
OMe	OH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	H	1	CO	NH	-
OCF <sub>3</sub>	OH	H	CH <sub>2</sub> Ph	H	1	CO	NH	-
CH <sub>2</sub> OMe	OH	H	Ph	H	1	CO	NH	-
c-Pr	OH	H	Ph	H	1	CO	NH	-
NO <sub>2</sub>	OH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	H	1	CO	NH	-
CN	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CHO	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> H	OH	H	n-Pr	H	1	CO	NH	-
OH	OH	H	i-Pr	H	1	NH	CO	NH
CH <sub>2</sub> OH	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NHCHO	OH	H	i-Bu	H	1	CO	NH	-
NHCN	OH	H	H	H	1	CO	NH	-
NH <sub>2</sub>	—	—	Ph	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
NHMe	—	—	Me	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
NMe <sub>2</sub>	OH	H	Et	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
NHCOMe	OH	H	n-Pr	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
NHSO <sub>2</sub> Me	OH	H	i-Pr	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
CONH <sub>2</sub>	OH	H	n-Bu	H	1	CO	NH	-
CONHMe	OH	H	t-Bu	H	1	CO	NH	-
CONMe <sub>2</sub>	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	H	1	CO	NH	-
COMe	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> Ph	OH	H	i-Pr	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-

化合物例 表 2 3.



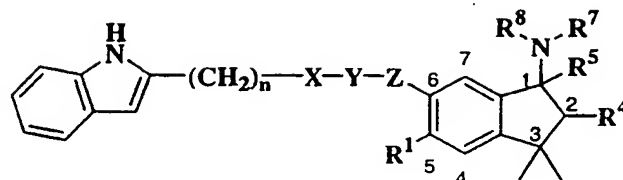
R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	n	X	Y	Z
H	OH	H	CH=CH <sub>2</sub>	H	1	CO	NH	-
F	OH	H	CH <sub>2</sub> CCH	H	1	CO	NH	-
Br	—	—	c-Pr	H	1	CO	NH	-
Me	OH	H	Et	H	2	CO	NH	-
CF <sub>3</sub>	OH	H	i-Pr	H	2	CO	NH	-
CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	OH	H	p-MeOPh	H	2	CO	NH	-
C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	OH	H	c-Pentyl	H	1	CO	NH	-
OMe	OH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	H	1	CO	NH	-
OCF <sub>3</sub>	OH	H	CH <sub>2</sub> Ph	H	1	CO	NH	-
CH <sub>2</sub> OMe	OH	H	Ph	H	1	CO	NH	-
c-Pr	OH	H	Ph	H	1	CO	NH	-
NO <sub>2</sub>	OH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	H	1	CO	NH	-
CN	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CHO	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> H	OH	H	n-Pr	H	1	CO	NH	-
OH	OH	H	i-Pr	H	1	NH	CO	NH
CH <sub>2</sub> OH	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NHCHO	OH	H	i-Bu	H	1	CO	NH	-
NHCN	OH	H	H	H	1	CO	NH	-
NH <sub>2</sub>	—	—	Ph	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
NHMe	—	—	Me	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
NMe <sub>2</sub>	OH	H	Et	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
NHCOMe	OH	H	n-Pr	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
NHSO <sub>2</sub> Me	OH	H	i-Pr	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
CONH <sub>2</sub>	OH	H	n-Bu	H	1	CO	NH	-
CONHMe	OH	H	t-Bu	H	1	CO	NH	-
CONMe <sub>2</sub>	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	H	1	CO	NH	-
COMe	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> Ph	OH	H	i-Pr	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-

化合物例 表 2 4



R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	n	X	Y	Z
H	OH	H	CH=CH <sub>2</sub>	H	1	CO	NH	-
F	OH	H	CH <sub>2</sub> CCH	H	1	CO	NH	-
Br	—		c-Pr	H	1	CO	NH	-
Me	OH	H	Et	H	2	CO	NH	-
CF <sub>3</sub>	OH	H	i-Pr	H	2	CO	NH	-
CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	OH	H	p-MeOPh	H	2	CO	NH	-
C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	OH	H	c-Pentyl	H	1	CO	NH	-
OMe	OH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	H	1	CO	NH	-
OCF <sub>3</sub>	OH	H	CH <sub>2</sub> Ph	H	1	CO	NH	-
CH <sub>2</sub> OMe	OH	H	Ph	H	1	CO	NH	-
c-Pr	OH	H	Ph	H	1	CO	NH	-
NO <sub>2</sub>	OH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	H	1	CO	NH	-
CN	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CHO	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> H	OH	H	n-Pr	H	1	CO	NH	-
OH	OH	H	i-Pr	H	1	NH	CO	NH
CH <sub>2</sub> OH	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NHCHO	OH	H	i-Bu	H	1	CO	NH	-
NHCN	OH	H	H	H	1	CO	NH	-
NH <sub>2</sub>	—		Ph	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
NHMe	—		Me	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
NMe <sub>2</sub>	OH	H	Et	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
NHCOMe	OH	H	n-Pr	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
NHSO <sub>2</sub> Me	OH	H	i-Pr	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
CONH <sub>2</sub>	OH	H	n-Bu	H	1	CO	NH	-
CONHMe	OH	H	t-Bu	H	1	CO	NH	-
CONMe <sub>2</sub>	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	H	1	CO	NH	-
COMe	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> Ph	OH	H	i-Pr	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-

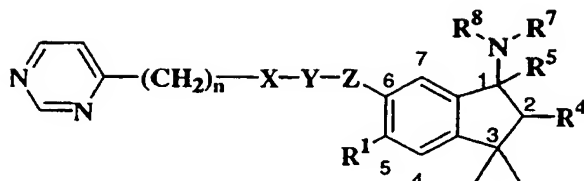
化合物例 表 2 5.



R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	n	X	Y	Z
H	OH	H	CH=CH <sub>2</sub>	H	1	CO	NH	-
F	OH	H	CH <sub>2</sub> CCH	H	1	CO	NH	-
Br	—	—	c-Pr	H	1	CO	NH	-
Me	OH	H	Et	H	2	CO	NH	-
CF <sub>3</sub>	OH	H	i-Pr	H	2	CO	NH	-
CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	OH	H	p-MeOPh	H	2	CO	NH	-
C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	OH	H	c-Pentyl	H	1	CO	NH	-
OMe	OH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	H	1	CO	NH	-
OCF <sub>3</sub>	OH	H	CH <sub>2</sub> Ph	H	1	CO	NH	-
CH <sub>2</sub> OMe	OH	H	Ph	H	1	CO	NH	-
c-Pr	OH	H	Ph	H	1	CO	NH	-
NO <sub>2</sub>	OH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	H	1	CO	NH	-
CN	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CHO	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> H	OH	H	n-Pr	H	1	CO	NH	-
OH	OH	H	i-Pr	H	1	NH	CO	NH
CH <sub>2</sub> OH	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NHCHO	OH	H	i-Bu	H	1	CO	NH	-
NHCN	OH	H	H	H	1	CO	NH	-
NH <sub>2</sub>	—	—	Ph	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
NHMe	—	—	Me	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
NMe <sub>2</sub>	OH	H	Et	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
NHCOMe	OH	H	n-Pr	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
NHSO <sub>2</sub> Me	OH	H	i-Pr	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
CONH <sub>2</sub>	OH	H	n-Bu	H	1	CO	NH	-
CONHMe	OH	H	t-Bu	H	1	CO	NH	-
CONMe <sub>2</sub>	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	H	1	CO	NH	-
COMe	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> Ph	OH	H	i-Pr	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-

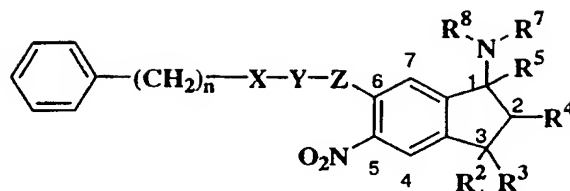


化合物例 表 2 6



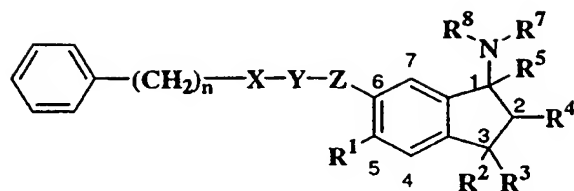
R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	n	X	Y	Z
H	OH	H	CH=CH <sub>2</sub>	H	1	CO	NH	-
F	OH	H	CH <sub>2</sub> CCH	H	1	CO	NH	-
Br	—		c-Pr	H	1	CO	NH	-
Me	OH	H	Et	H	2	CO	NH	-
CF <sub>3</sub>	OH	H	i-Pr	H	2	CO	NH	-
CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	OH	H	p-MeOPh	H	2	CO	NH	-
C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	OH	H	c-Pentyl	H	1	CO	NH	-
OMe	OH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	H	1	CO	NH	-
OCF <sub>3</sub>	OH	H	CH <sub>2</sub> Ph	H	1	CO	NH	-
CH <sub>2</sub> OMe	OH	H	Ph	H	1	CO	NH	-
c-Pr	OH	H	Ph	H	1	CO	NH	-
NO <sub>2</sub>	OH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	H	1	CO	NH	-
CN	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
CHO	OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> H	OH	H	n-Pr	H	1	CO	NH	-
OH	OH	H	i-Pr	H	1	NH	CO	NH
CH <sub>2</sub> OH	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
NHCHO	OH	H	i-Bu	H	1	CO	NH	-
NHCN	OH	H	H	H	1	CO	NH	-
NH <sub>2</sub>	—		Ph	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
NHMe	—		Me	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
NMe <sub>2</sub>	OH	H	Et	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
NHCOMe	OH	H	n-Pr	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
NHSO <sub>2</sub> Me	OH	H	i-Pr	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
CONH <sub>2</sub>	OH	H	n-Bu	H	1	CO	NH	-
CONHMe	OH	H	t-Bu	H	1	CO	NH	-
CONMe <sub>2</sub>	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		1	CO	NH	-
COMe	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> Ph	OH	H	i-Pr	H	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-

化合物例 表 2 7.



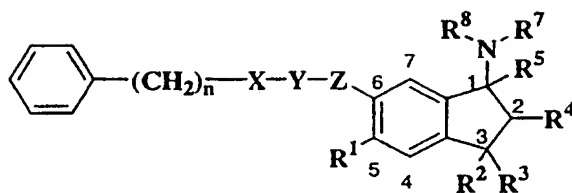
R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	n	X	Y	Z
Me	Me	OH	H	H	H	4	CO	NH	-
Me	Me	—	Ph	Ph	H	3	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	Me	H	1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	Me	Me	1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	Et	H	2	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	Et	Et	1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	n-Pr	H	1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	n-Pr	n-Pr	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
Me	Me	—	i-Pr	i-Pr	H	1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	i-Pr	i-Pr	1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
Et	Et	OH	H	n-Bu	H	1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	t-Bu	H	2	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	CH=CH <sub>2</sub>	H	1	CO	NH	CH <sub>2</sub>
Me	Me	OH	H	CH <sub>2</sub> CCH	H	1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	n-Pentyl	H	1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	c-Pentyl	H	1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	n-Hexyl	H	1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	p-MeOPh	H	1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	i-Pr	H	2	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	i-Pr	Me	1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	Et	Et	0	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	Ph	H	1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	CH <sub>2</sub> Ph	H	1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	H	1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	Ph	H	1	NH	CO	NH
Me	Me	OH	H	Ph	H	1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	1	CO	NH	-
n-Pr	n-Pr	OH	H	Ph	H	1	CO	NH	-
Me	Me	OH	H	Ph	H	1	CO	NH	-

化合物例 表 2 8



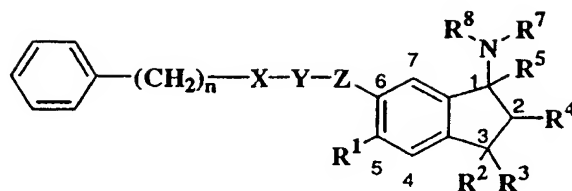
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	n	X	Y	Z
CN	Me	Me	OH	H	H	H	1	CO	NH	CH <sub>2</sub>
NO <sub>2</sub>	Me	Me	—	—	—	—	1	CO	NH	CH <sub>2</sub>
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	Me	H	1	CO	NH	CH <sub>2</sub>
NO <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	OH	H	Me	Me	2	CO	NH	CH <sub>2</sub>
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CO	NH	CH <sub>2</sub>
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	Et	Et	1	CO	NH	CH <sub>2</sub>
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	n-Pr	H	1	CO	NH	CH <sub>2</sub>
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	1	CO	NH	CH <sub>2</sub>
NO <sub>2</sub>	Me	Me	—	—	Me	Me	1	CH <sub>2</sub>	NH	—
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	—	—	1	CH <sub>2</sub>	NH	—
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	Me	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	—
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	—
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	n-Pr	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	—
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	—
CN	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	OH	H	Et	Et	1	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>
CN	Me	Me	OH	H	—	—	1	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>
CN	Me	Me	OH	H	Me	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>
CN	Me	Me	OH	H	Et	H	2	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>
CN	Me	Me	OH	H	n-Pr	H	2	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>
CN	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	2	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	Me	Me	1	SO <sub>2</sub>	NH	—
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	—	—	1	SO <sub>2</sub>	NH	—
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	Me	H	1	SO <sub>2</sub>	NH	—
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	Et	H	1	SO <sub>2</sub>	NH	—
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	n-Pr	H	1	SO <sub>2</sub>	NH	—
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	1	SO <sub>2</sub>	NH	—
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	—	—	0	NH	CO	NH
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	Me	H	1	NH	CO	NH
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	Et	H	1	NH	CO	NH
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	n-Pr	H	1	NH	CO	NH
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	1	NH	CO	NH

化合物例 表 2 9.



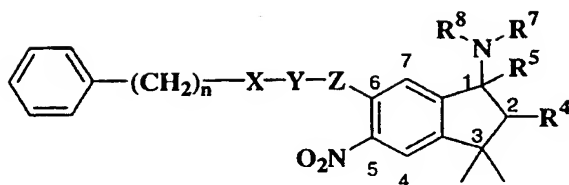
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	n	X	Y	Z
CN	Me	Me	OH	H	Et	H	2	CO	NH	CH <sub>2</sub>
CN	Me	Me	—	—	—	—	2	CO	NH	CH <sub>2</sub>
CN	Me	Me	OH	H	Me	H	2	CO	NH	CH <sub>2</sub>
CN	Me	Me	OH	H	Me	Me	2	CO	NH	CH <sub>2</sub>
CN	Me	Me	OH	H	Et	H	3	CO	NH	CH <sub>2</sub>
CN	Me	Me	OH	H	Et	Et	2	CO	NH	CH <sub>2</sub>
CN	Me	Me	OH	H	n-Pr	H	2	CO	NH	CH <sub>2</sub>
H	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	2	CO	NH	CH <sub>2</sub>
NO <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	—	—	Me	Me	2	CH <sub>2</sub>	NH	—
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	—	—	2	CH <sub>2</sub>	NH	—
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	Me	H	2	CH <sub>2</sub>	NH	—
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	Et	H	2	CH <sub>2</sub>	NH	—
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	n-Pr	H	2	CH <sub>2</sub>	NH	—
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	2	CH <sub>2</sub>	NH	—
NO <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	OH	H	Et	Et	2	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	—	—	2	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	Me	H	2	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	Et	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	n-Pr	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	1	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	Me	Me	2	SO <sub>2</sub>	NH	—
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	—	—	2	SO <sub>2</sub>	NH	—
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	Me	H	2	SO <sub>2</sub>	NH	—
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	Et	H	2	SO <sub>2</sub>	NH	—
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	n-Pr	H	2	SO <sub>2</sub>	NH	—
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	2	SO <sub>2</sub>	NH	—
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	—	—	2	NH	CO	NH
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	Me	H	2	NH	CO	NH
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	Et	H	2	NH	CO	NH
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	n-Pr	H	2	NH	CO	NH
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	2	NH	CO	NH

化合物例 表 3 0



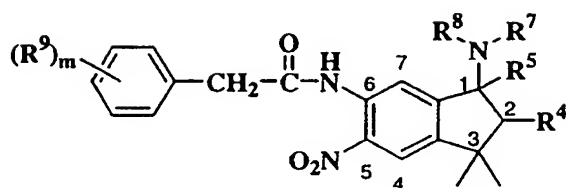
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	n	X	Y	Z
NO <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	OH	H	i-Pr	H	3	CO	NH	CH <sub>2</sub>
NO <sub>2</sub>	Me	Me	—	—	—	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	3	CO	NH	CH <sub>2</sub>
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	Me	H	3	CO	NH	CH <sub>2</sub>
CO <sub>2</sub> Me	Me	Me	OH	H	Me	Me	3	CO	NH	CH <sub>2</sub>
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	Et	H	3	CO	NH	CH <sub>2</sub>
CO <sub>2</sub> Me	Me	Me	OH	H	Et	Et	3	CO	NH	CH <sub>2</sub>
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	n-Pr	H	3	CO	NH	CH <sub>2</sub>
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	3	CO	NH	CH <sub>2</sub>
CO <sub>2</sub> Me	Me	Me	—	—	Me	Me	3	CH <sub>2</sub>	NH	-
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	—	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	3	CH <sub>2</sub>	NH	-
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	Me	H	3	CH <sub>2</sub>	NH	-
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	Et	H	3	CH <sub>2</sub>	NH	-
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	n-Pr	H	3	CH <sub>2</sub>	NH	-
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	3	CH <sub>2</sub>	NH	-
CO <sub>2</sub> Me	Me	Me	OH	H	Et	Et	4	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	—	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	3	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	Me	H	3	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	Et	H	3	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	n-Pr	H	4	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	3	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	Me	Me	3	SO <sub>2</sub>	NH	-
CO <sub>2</sub> Me	Me	Me	OH	H	—	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	3	SO <sub>2</sub>	NH	-
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	Me	H	3	SO <sub>2</sub>	NH	-
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	Et	H	3	SO <sub>2</sub>	NH	-
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	n-Pr	H	4	SO <sub>2</sub>	NH	-
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	3	SO <sub>2</sub>	NH	-
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	—	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	3	NH	CO	NH
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	Me	H	3	NH	CO	NH
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	Et	H	3	NH	CO	NH
CO <sub>2</sub> Me	Me	Me	OH	H	n-Pr	H	4	NH	CO	NH
NO <sub>2</sub>	Me	Me	OH	H	i-Pr	H	3	NH	CO	NH

化合物例 表 3 1.



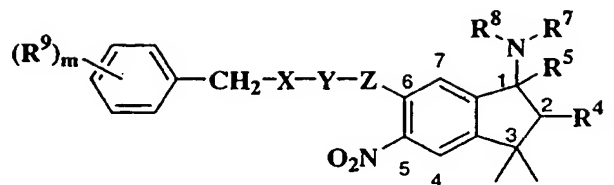
R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	n	X	Y	Z
OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
—	—	Ph	H	0	CO	NH	-
OH	H	Me	H	2	CO	NH	-
OH	H	Me	Me	2	CO	NH	-
OH	H	Et	H	2	CO	NH	-
OH	H	Et	Et	2	CO	NH	-
OH	H	n-Pr	H	2	CO	NH	-
OH	H	n-Pr	n-Pr	2	CO	NH	-
—	—	i-Pr	H	2	CO	NH	-
OH	H	i-Pr	i-Pr	2	CO	NH	-
OH	H	c-Pr	H	2	CO	NH	-
OH	H	n-Bu	H	2	CO	NH	-
OH	H	t-Bu	H	2	CO	NH	-
OH	H	CH=CH <sub>2</sub>	H	2	CO	NH	-
OH	H	CH <sub>2</sub> CCH	H	2	CO	NH	-
OH	H	n-Pentyl	H	2	CO	NH	-
OH	H	c-Pentyl	H	3	CO	NH	-
OH	H	n-Hexyl	H	3	CO	NH	-
OH	H	p-MeOPh	H	3	CO	NH	-
OH	H	i-Pr	H	2	CO	NH	-
OH	H	i-Pr	Me	2	CO	NH	-
OH	H	Et	Et	4	CO	NH	-
OH	H	Ph	H	2	CO	NH	-
OH	H	CH <sub>2</sub> Ph	H	2	CO	NH	-
OH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	H	2	CO	NH	-
OH	H	Ph	H	3	CO	NH	-
OH	H	Ph	H	3	CO	NH	-
OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	2	CO	NH	-
OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	2	CO	NH	-
OH	H	Ph	H	2	CO	NH	-
OH	H	Ph	H	3	CO	NH	-

化合物例 表 3 2



R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	m
OH	H	c-Pr	H	p-OEt	1
OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	p-OMe	1
OH	H	Me	Me	p-OMe	1
OH	H	Me	Me	m,p-(OMe) <sub>2</sub>	2
OH	H	Et	H	p-OMe	1
OH	H	Et	Et	p-OMe	1
OH	H	c-Pr	H	p-OMe	1
OH	H	i-Pr	H	p-OMe	1
OH	H	c-Pr	H	p-OMe	2
OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	m,p-(OMe) <sub>2</sub>	2
OH	H	Me	H	p-F	1
OH	H	Et	H	m,p-(OMe) <sub>2</sub>	2
OH	H	n-Pr	H	p-NHMe	1
OH	H	i-Pr	H	m,p-(OMe) <sub>2</sub>	2
OH	H	c-Pr	H	m,p-(OMe) <sub>2</sub>	2
OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	m-OMe	1
OH	H	c-Pr	H	m-OMe	1
OH	H	Et	H	m-OMe	1
OH	H	c-Pr	H	o-OMe	1
OH	H	i-Pr	H	m-OMe	1
OH	H	c-Pr	H	p-NO <sub>2</sub>	1
OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	p-CN	1
OH	H	Me	H	p-NMe <sub>2</sub>	1
—	—	Et	H	p-Me	1
OH	H	c-Pr	H	p-OH	1
OH	H	i-Pr	H	p-Cl	1
OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	p-Ac	1
OH	H	Me	H	p-CO <sub>2</sub> Me	1
OH	H	Et	H	p-NHAc	1
OH	H	c-Pr	H	p-NHAc	1
OH	H	i-Pr	H	p-NHAc	1

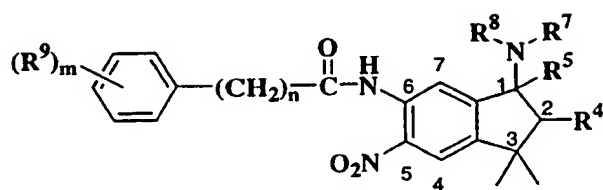
化合物例 表 3 3.



R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	m	X	Y	Z
OH	H	Et	H	p-OMe	1	CO	NMe	-
OH	H	c-Pr	H	m,p-OCH <sub>2</sub> O-	1	CO	NH	-
OH	H	Me	H	p-OMe	1	CO	NH	CH <sub>2</sub>
OH	H	Me	Me	p-F	1	CO	NH	CH <sub>2</sub>
OH	H	Et	H	p-OMe	1	CO	NH	CH <sub>2</sub>
OH	H	Et	Et	p-Me	1	CO	NH	CH <sub>2</sub>
OH	H	n-Pr	H	m,p-(OMe) <sub>2</sub>	2	CO	NH	CH <sub>2</sub>
OH	H	i-Pr	H	p-OMe	1	CO	NH	CH <sub>2</sub>
—	—	Me	Me	p-Br	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	m,p-(OMe) <sub>2</sub>	2	CH <sub>2</sub>	NH	-
OH	H	Me	H	m,p-Me <sub>3</sub>	3	CH <sub>2</sub>	NH	-
OH	H	Et	H	m,p-(OMe) <sub>2</sub>	2	CH <sub>2</sub>	NH	-
OH	H	n-Pr	H	p-NMe <sub>2</sub>	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
OH	H	c-Pr	H	p-OMe	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
OH	H	Et	Et	p-NHMe	1	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>
OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	m-OMe	1	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>
OH	H	Me	H	p-NH <sub>2</sub>	1	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>
OH	H	Et	H	p-NHCONH <sub>2</sub>	1	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>
OH	H	n-Pr	H	p-CN	1	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>
OH	H	i-Pr	H	p-NO <sub>2</sub>	1	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>
OH	H	Me	Me	p-Ac	1	SO <sub>2</sub>	NH	-
OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	p-CO <sub>2</sub> Me	1	SO <sub>2</sub>	NH	-
OH	H	Me	H	p-CONH <sub>2</sub>	1	SO <sub>2</sub>	NH	-
OH	H	Et	H	p-COPh	1	SO <sub>2</sub>	NH	-
OH	H	n-Pr	H	p-NHAc	1	SO <sub>2</sub>	NH	-
OH	H	i-Pr	H	p-CF <sub>3</sub>	1	SO <sub>2</sub>	NH	-
OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	p-OMe	1	NH	CO	NH
OH	H	Me	H	p-OMe	1	NH	CO	NH
OH	H	Et	H	m,p-(OMe) <sub>2</sub>	2	NH	CO	NH
OH	H	n-Pr	H	p-OCF <sub>3</sub>	1	NH	CO	NH
OH	H	i-Pr	H	p-OMe	1	NH	CO	NH

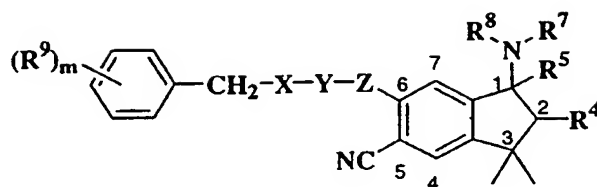


化合物例 表 3 4



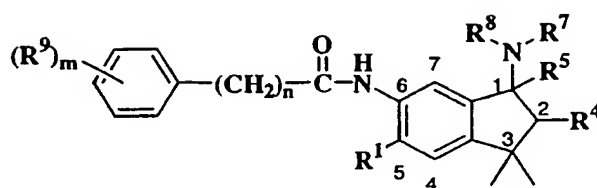
R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	m	n
OH	H	H	H	p-Cl	1	2
—	—	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	p-OMe	1	2
OH	H	Me	H	p-OMe	1	2
OH	H	i-Pr	H	m,p-(OMe) <sub>2</sub>	2	1
OH	H	Et	H	p-OMe	1	2
OH	H	c-Pr	H	p-OMe	1	2
OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	p-OMe	1	2
OH	H	i-Pr	H	p-OMe	1	2
—	—	Me	Me	p-OMe	1	2
OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	m,p-(OMe) <sub>2</sub>	2	2
OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	p-F	1	1
OH	H	Et	H	m,p-(OMe) <sub>2</sub>	2	2
OH	H	n-Pr	H	p-NHMe	1	2
OH	H	i-Pr	H	m,p-(OMe) <sub>2</sub>	2	2
OH	H	c-Pr	H	m,p-(OMe) <sub>2</sub>	2	2
OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	m-OMe	1	2
OH	H	Me	H	m-OMe	1	3
OH	H	Et	H	m-OMe	1	2
OH	H	n-Pr	H	o-OMe	1	4
OH	H	i-Pr	H	m-OMe	1	2
OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	p-NO <sub>2</sub>	1	1
OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	p-CN	1	2
OH	H	c-Pr	H	p-NMe <sub>2</sub>	1	1
OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	p-Me	1	1
OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	p-Cl	1	1
OH	H	c-Pr	H	p-Ph	1	1
OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	p-Ac	1	4
OH	H	Me	H	p-CO <sub>2</sub> Me	1	2
OH	H	i-Pr	H	p-NO <sub>2</sub>	1	1
OH	H	n-Pr	H	p-NHAc	1	2
OH	H	i-Pr	H	p-NHCONH <sub>2</sub>	1	2

化合物例 表 3 5.



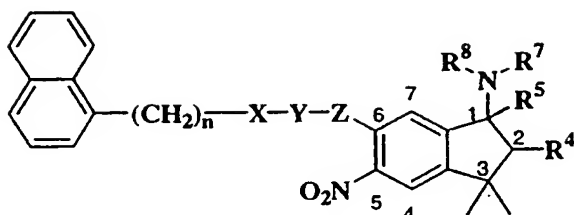
R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	m	X	Y	Z
OH	H	H	H	p-Cl	1	CO	NH	CH <sub>2</sub>
—	—	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	p-OMe	1	CO	NH	CH <sub>2</sub>
OH	H	Me	H	p-OMe	1	CO	NH	CH <sub>2</sub>
OH	H	Me	Me	p-F	1	CO	NH	CH <sub>2</sub>
OH	H	Et	H	p-OMe	1	CO	NH	CH <sub>2</sub>
OH	H	Et	Et	p-Me	1	CO	NH	CH <sub>2</sub>
OH	H	n-Pr	H	m,p-(OMe) <sub>2</sub>	2	CO	NH	CH <sub>2</sub>
OH	H	i-Pr	H	p-OMe	1	CO	NH	CH <sub>2</sub>
—	—	Me	Me	p-Br	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	m,p-(OMe) <sub>2</sub>	2	CH <sub>2</sub>	NH	-
OH	H	Me	H	m,p-Me <sub>3</sub>	3	CH <sub>2</sub>	NH	-
OH	H	Et	H	m,p-(OMe) <sub>2</sub>	2	CH <sub>2</sub>	NH	-
OH	H	n-Pr	H	p-NMe <sub>2</sub>	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
OH	H	i-Pr	H	p-t-Bu	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
OH	H	Et	Et	p-NHMe	1	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>
OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	m-OMe	1	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>
OH	H	Me	H	p-NH <sub>2</sub>	1	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>
OH	H	Et	H	p-NHCONH <sub>2</sub>	1	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>
OH	H	n-Pr	H	p-CN	1	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>
OH	H	i-Pr	H	p-NO <sub>2</sub>	1	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>
OH	H	Me	Me	p-Ac	1	SO <sub>2</sub>	NH	-
OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	p-CO <sub>2</sub> Me	1	SO <sub>2</sub>	NH	-
OH	H	Me	H	p-CONH <sub>2</sub>	1	SO <sub>2</sub>	NH	-
OH	H	Et	H	p-COPh	1	SO <sub>2</sub>	NH	-
OH	H	n-Pr	H	p-NHAc	1	SO <sub>2</sub>	NH	-
OH	H	i-Pr	H	p-CF <sub>3</sub>	1	SO <sub>2</sub>	NH	-
OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	p-OMe	1	NH	CO	NH
OH	H	Me	H	p-OMe	1	NH	CO	NH
OH	H	Et	H	m,p-(OMe) <sub>2</sub>	2	NH	CO	NH
OH	H	n-Pr	H	p-OCF <sub>3</sub>	1	NH	CO	NH
OH	H	i-Pr	H	p-OMe	1	NH	CO	NH

化合物例 表 3 6



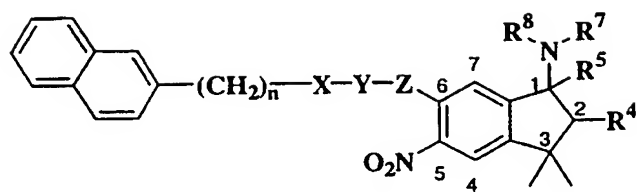
R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	m	n
NO <sub>2</sub>	OH	H	c-Pr	H	m-Ph	1	1
CO <sub>2</sub> Me	—	—	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	—	p-OMe	1	2
CO <sub>2</sub> Me	OH	H	Me	H	p-OMe	1	1
CO <sub>2</sub> Et	OH	H	Me	Me	p-F	1	1
CO <sub>2</sub> Me	OH	H	Et	H	p-OMe	1	1
NO <sub>2</sub>	OH	H	c-Pr	H	o-Ph	1	1
CO <sub>2</sub> Me	OH	H	n-Pr	H	m,p-(OMe) <sub>2</sub>	2	1
CO <sub>2</sub> Me	OH	H	i-Pr	H	p-OMe	1	1
NO <sub>2</sub>	OH	H	Et	H	p-NO <sub>2</sub>	1	1
CO <sub>2</sub> Et	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	—	m,p-(OMe) <sub>2</sub>	2	1
CO <sub>2</sub> Me	OH	H	Me	H	m,p-Me <sub>3</sub>	3	1
CO <sub>2</sub> Me	OH	H	Et	H	m,p-(OMe) <sub>2</sub>	2	1
CO <sub>2</sub> Et	OH	H	n-Pr	H	p-NMe <sub>2</sub>	1	1
CO <sub>2</sub> Et	OH	H	i-Pr	H	p-t-Bu	1	2
CO <sub>2</sub> Et	OH	H	Et	Et	p-NHMe	1	1
CO <sub>2</sub> H	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	—	m-OMe	1	1
CO <sub>2</sub> H	OH	H	Me	H	p-NH <sub>2</sub>	1	1
CO <sub>2</sub> H	OH	H	Et	H	p-NHCONH <sub>2</sub>	1	1
Ac	OH	H	n-Pr	H	p-CN	1	1
CO <sub>2</sub> H	OH	H	i-Pr	H	p-NO <sub>2</sub>	1	1
CO <sub>2</sub> H	OH	H	Me	Me	p-Ac	1	3
Ac	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	—	p-CO <sub>2</sub> Me	1	1
Ac	OH	H	Me	H	p-CONH <sub>2</sub>	1	1
Ac	OH	H	Et	H	p-COPh	1	1
Ac	OH	H	n-Pr	H	p-NHAc	1	1
Ac	OH	H	i-Pr	H	p-CF <sub>3</sub>	1	4
Ac	OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	—	p-OMe	1	1
CO <sub>2</sub> Me	OH	H	Me	H	p-OMe	1	1
CO <sub>2</sub> Me	OH	H	Et	H	m,p-(OMe) <sub>2</sub>	2	1
CO <sub>2</sub> Me	OH	H	n-Pr	H	p-OCF <sub>3</sub>	1	1
CO <sub>2</sub> Me	OH	H	i-Pr	H	p-OMe	1	1

化合物例 表 3 7.



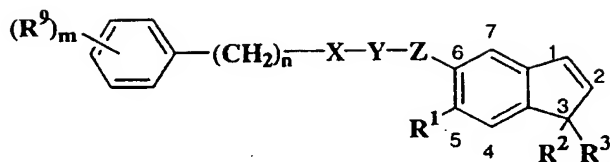
R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	n	X	Y	Z
OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
	—	Ph	H	0	CO	NH	-
OH	H	i-Pr	H	1	CO	NH	-
OH	H	Me	Me	1	CO	NH	-
OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
OH	H	Et	Et	1	CO	NH	-
OH	H	n-Pr	H	1	CO	NH	-
OH	H	n-Pr	n-Pr	1	CO	NH	-
	—	i-Pr	H	1	CO	NH	-
OH	H	i-Pr	i-Pr	1	CO	NH	-
OH	H	c-Pr	H	2	CO	NH	-
OH	H	n-Bu	H	1	CO	NH	-
OH	H	t-Bu	H	1	CO	NH	-
OH	H	CH=CH <sub>2</sub>	H	1	CO	NH	-
OH	H	CH <sub>2</sub> CCH	H	1	CO	NH	-
OH	H	n-Pentyl	H	2	CO	NH	-
OH	H	c-Pentyl	H	3	CO	NH	-
OH	H	n-Hexyl	H	3	CO	NH	-
OH	H	p-MeOPh	H	3	CO	NH	-
OH	H	i-Pr	H	2	CO	NH	-
OH	H	i-Pr	Me	2	CO	NH	-
OH	H	Et	Et	4	CO	NH	-
OH	H	Ph	H	2	CO	NH	-
OH	H	CH <sub>2</sub> Ph	H	2	CO	NH	-
OH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	H	2	CO	NH	-
OH	H	Ph	H	3	CO	NH	-
OH	H	Ph	H	3	CO	NH	-
OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		2	CO	NH	-
OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		2	CO	NH	-
OH	H	Ph	H	2	CO	NH	-
OH	H	Ph	H	3	CO	NH	-

化合物例 表 3 8



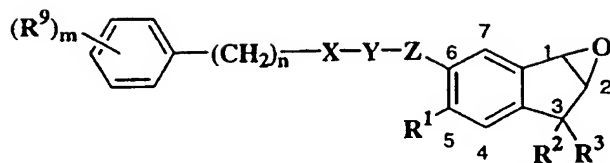
R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	n	X	Y	Z
OH	H	c-Pr	H	1	CO	NH	-
	—	Ph	H	0	CO	NH	-
OH	H	i-Pr	H	1	CO	NH	-
OH	H	Me	Me	1	CO	NH	-
OH	H	Et	H	1	CO	NH	-
OH	H	Et	Et	1	CO	NH	-
OH	H	n-Pr	H	1	CO	NH	-
OH	H	n-Pr	n-Pr	1	CO	NH	-
	—	i-Pr	H	1	CO	NH	-
OH	H	i-Pr	i-Pr	1	CO	NH	-
OH	H	c-Pr	H	2	CO	NH	-
OH	H	n-Bu	H	1	CO	NH	-
OH	H	t-Bu	H	1	CO	NH	-
OH	H	CH=CH <sub>2</sub>	H	1	CO	NH	-
OH	H	CH <sub>2</sub> CCH	H	1	CO	NH	-
OH	H	n-Pentyl	H	2	CO	NH	-
OH	H	c-Pentyl	H	3	CO	NH	-
OH	H	n-Hexyl	H	3	CO	NH	-
OH	H	p-MeOPh	H	3	CO	NH	-
OH	H	i-Pr	H	2	CO	NH	-
OH	H	i-Pr	Me	2	CO	NH	-
OH	H	Et	Et	4	CO	NH	-
OH	H	Ph	H	2	CO	NH	-
OH	H	CH <sub>2</sub> Ph	H	2	CO	NH	-
OH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	H	2	CO	NH	-
OH	H	Ph	H	3	CO	NH	-
OH	H	Ph	H	3	CO	NH	-
OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		2	CO	NH	-
OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		2	CO	NH	-
OH	H	Ph	H	2	CO	NH	-
OH	H	Ph	H	3	CO	NH	-

化合物例 表 3 9.



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>9</sup>	m	n	X	Y	Z
H	Me	Me	p-OMe	1	1	CO	NH	-
F	Me	Me	p-OMe	1	1	CO	NH	-
Br	n-Pr	n-Pr	p-OMe	1	1	CO	NH	-
Me	Me	Me	m,p-(OMe) <sub>2</sub>	2	1	CO	NH	-
CF <sub>3</sub>	Me	Et	p-OMe	1	2	CO	NH	CH <sub>2</sub>
CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	Me	p-OMe	1	1	CO	NH	-
C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	Me	Me	p-OMe	1	1	CO	NH	-
OMe	Me	Me	p-OMe	1	2	CO	NH	-
OCF <sub>3</sub>	Me	Me	p-OMe	2	1	CO	NH	-
CH <sub>2</sub> OMe	Me	Me	m,p-(OMe) <sub>2</sub>	2	1	CO	NH	-
c-Pr	Me	Me	p-F	1	3	CO	NH	-
NO <sub>2</sub>	Me	Me	p-OMe	1	1	CO	NH	-
CN	Me	Me	p-NHMe	1	1	CO	NH	-
CHO	Me	Me	m,p-(OMe) <sub>2</sub>	2	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
CO <sub>2</sub> H	Me	Me	m,p-(OMe) <sub>2</sub>	2	1	CO	NH	-
OH	Me	Me	m-OMe	1	1	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>
CH <sub>2</sub> OH	Me	Me	m-OMe	1	1	CO	NH	-
NHCHO	Me	Me	m-OMe	1	1	NH	CO	NH
NHCN	Me	Me	o-OMe	1	1	CO	NH	-
NH <sub>2</sub>	Me	Me	m-OMe	1	1	CO	NH	-
NHMe	Me	Me	p-NO <sub>2</sub>	1	1	CO	NH	-
NMe <sub>2</sub>	Me	Me	p-CN	1	1	CO	NH	-
NHCOMe	Me	Me	p-NMe <sub>2</sub>	1	1	CO	NH	CH <sub>2</sub>
NHSO <sub>2</sub> Me	Me	Me	p-Me	1	1	CO	NH	-
CONH <sub>2</sub>	Me	Me	p-OH	1	4	CO	NH	-
CONHMe	Me	Me	p-Cl	1	3	CO	NH	-
CONMe <sub>2</sub>	Me	Me	p-Ac	1	2	CO	NH	-
COMe	Me	Me	p-CO <sub>2</sub> Me	1	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> Me	Me	Me	p-NHAc	1	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> Ph	Me	Me	p-NHAc	1	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	Me	Me	p-NHAc	1	1	CO	NH	-

化合物例 表 4 0



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>9</sup>	m	n	X	Y	Z
H	Me	Me	p-OMe	1	1	CO	NH	-
F	Me	Me	p-OMe	1	1	CO	NH	-
Br	n-Pr	n-Pr	p-OMe	1	1	CO	NH	-
Me	Me	Me	m,p-(OMe) <sub>2</sub>	2	1	CO	NH	-
CF <sub>3</sub>	Me	Et	p-OMe	1	2	CO	NH	CH <sub>2</sub>
CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	Me	p-OMe	1	1	CO	NH	-
C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	Me	Me	p-OMe	1	1	CO	NH	-
OMe	Me	Me	p-OMe	1	2	CO	NH	-
OCF <sub>3</sub>	Me	Me	p-OMe	2	1	CO	NH	-
CH <sub>2</sub> OMe	Me	Me	m,p-(OMe) <sub>2</sub>	2	1	CO	NH	-
c-Pr	Me	Me	p-F	1	3	CO	NH	-
NO <sub>2</sub>	Me	Me	p-OMe	1	1	CO	NH	-
CN	Me	Me	p-NHMe	1	1	CO	NH	-
CHO	Me	Me	m,p-(OMe) <sub>2</sub>	2	1	CH <sub>2</sub>	NH	-
CO <sub>2</sub> H	Me	Me	m,p-(OMe) <sub>2</sub>	2	1	CO	NH	-
OH	Me	Me	m-OMe	1	1	CH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub>
CH <sub>2</sub> OH	Me	Me	m-OMe	1	1	CO	NH	-
NHCHO	Me	Me	m-OMe	1	1	NH	CO	NH
NHCN	Me	Me	o-OMe	1	1	CO	NH	-
NH <sub>2</sub>	Me	Me	m-OMe	1	1	CO	NH	-
NHMe	Me	Me	p-NO <sub>2</sub>	1	1	CO	NH	-
NMe <sub>2</sub>	Me	Me	p-CN	1	1	CO	NH	-
NHCOMe	Me	Me	p-NMe <sub>2</sub>	1	1	CO	NH	CH <sub>2</sub>
NHSO <sub>2</sub> Me	Me	Me	p-Me	1	1	CO	NH	-
CONH <sub>2</sub>	Me	Me	p-OH	1	4	CO	NH	-
CONHMe	Me	Me	p-Cl	1	3	CO	NH	-
CONMe <sub>2</sub>	Me	Me	p-Ac	1	2	CO	NH	-
COMe	Me	Me	p-CO <sub>2</sub> Me	1	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> Me	Me	Me	p-NHAc	1	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> Ph	Me	Me	p-NHAc	1	1	CO	NH	-
CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	Me	Me	p-NHAc	1	1	CO	NH	-

本発明化合物は、1位と2位に不斉炭素を有しており、該不斉炭素に基づく光学異性体が存在するが、ラセミ体と同様に光学活性体も本発明の用途に用いることができる。又、1位と2位の立体配置に基づくシス又はトランス異性体も包含するが、好ましくはトランス異性体である。又、塩の形成可能な化合物であるときはそのその医薬的にそして獣医薬的に許容され得る塩も有効成分として用いることができる。

医薬的に許容し得る塩としては塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、酒石酸塩、リン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、グルコン酸塩及びサリチル酸塩等が挙げられる。好ましくは、塩酸塩及びメタンスルホン酸塩が挙げられる。

#### 〔本発明化合物の製造方法〕

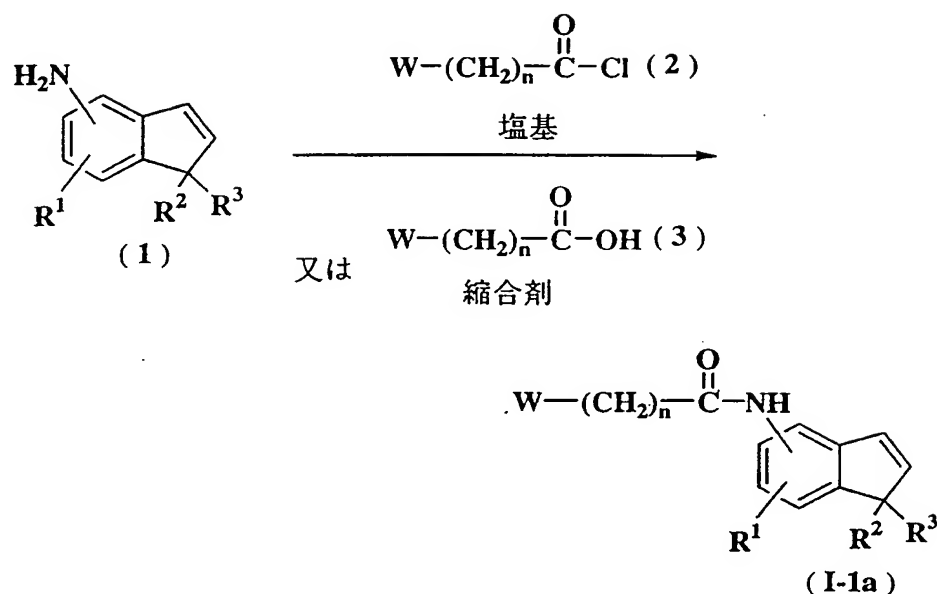
次に本発明化合物の製造方法を説明する。

一般式(I)で表される化合物のうち、XがC=O、YがNH、Zが結合を意味する一般式(I-1a)で表される化合物及び一般式(I-1b)で表される化合物は、既知の方法(J. M. Evansら、J. Med. Chem. 1984, 27, 1127、J. Med. Chem. 1986, 29, 2194、J. T. NorthらJ. Org. Chem. 1995, 60, 3397や、特開昭56-57785号公報、特開昭56-57786号公報、特開昭58-188880号公報、特開平2-141号公報など)に記載の方法に従って製造することができる。

一般式(I-1a)で表される化合物は、反応式1に示すように、一般式(1)で表される化合物と一般式(2)で表される酸塩化物を塩基の存在下反応させるか、又は一般式(1)で表される化合物と一般式(3)で表されるカルボン酸を縮合剤を用いて反応させることにより製造することができる。



反応式 1 (X-Y-Z = CONH-の場合)



(式中、R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, W及びnは前記に同じ。)

一般式(1)で表される化合物と一般式(2)で表される化合物の反応に用いる溶媒としては下記のもの挙げられる：ベンゼン、トルエンによって代表される芳香族系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチルに代表されるエステル系溶媒；ジメチルスルホキシドによって代表されるスルホキシド系溶媒；ジメチルホルムアミド又はジメチルアセトアミドによって代表されるアミド系溶媒；エチルエーテル、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン又はテトラヒドロフランによって代表されるエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタンによって代表されるハロゲン系溶媒。又、無溶媒の条件で反応を行うこともできる。好ましくはハロゲン系溶媒、アミド系溶媒が挙げられる。

反応温度は、通常-20℃から用いられる反応溶媒の還流温度までであり、好ましくは、-10℃～30℃である。

反応原料のモル比は、一般式(2)で表される化合物／一般式(1)で表される化合物は0.5～4.0の範囲であり、好ましくは1.0～2.0の範囲であ

る。

また、塩基／一般式（２）で表される化合物は、０．５～２．０の範囲であり、好ましくは、１．０～１．５の範囲である。

用いる塩基としては、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、ピリジン、２、６-ルチジン、２、６-ジ-*t*-ブチルピリジン、*N*-メチルモルホリン、プロトンスポンジ等の有機塩基が挙げられる。好ましくはトリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミンが挙げられる。

一般式（１）で表される化合物と一般式（３）で表される化合物の反応に用いる溶媒としては下記のもが挙げられる：ベンゼン、トルエンによって代表される芳香族系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチルに代表されるエステル系溶媒；ジメチルスルホキシドによって代表されるスルホキシド系溶媒；ジメチルホルムアミド又はジメチルアセトアミドによって代表されるアミド系溶媒；エチルエーテル、ジメトキシエタン、１，４-ジオキサン又はテトラヒドロフランによって代表されるエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタンによって代表されるハロゲン系溶媒。又、無溶媒の条件で反応を行うこともできる。好ましくはハロゲン系溶媒が挙げられる。

反応温度は、通常－２０℃から用いられる反応溶媒の還流温度までであり、好ましくは、－１０℃～３０℃である。

反応原料のモル比は、一般式（３）で表される化合物／一般式（１）で表される化合物は０．５～４．０の範囲であり、好ましくは１．０～２．０の範囲である。

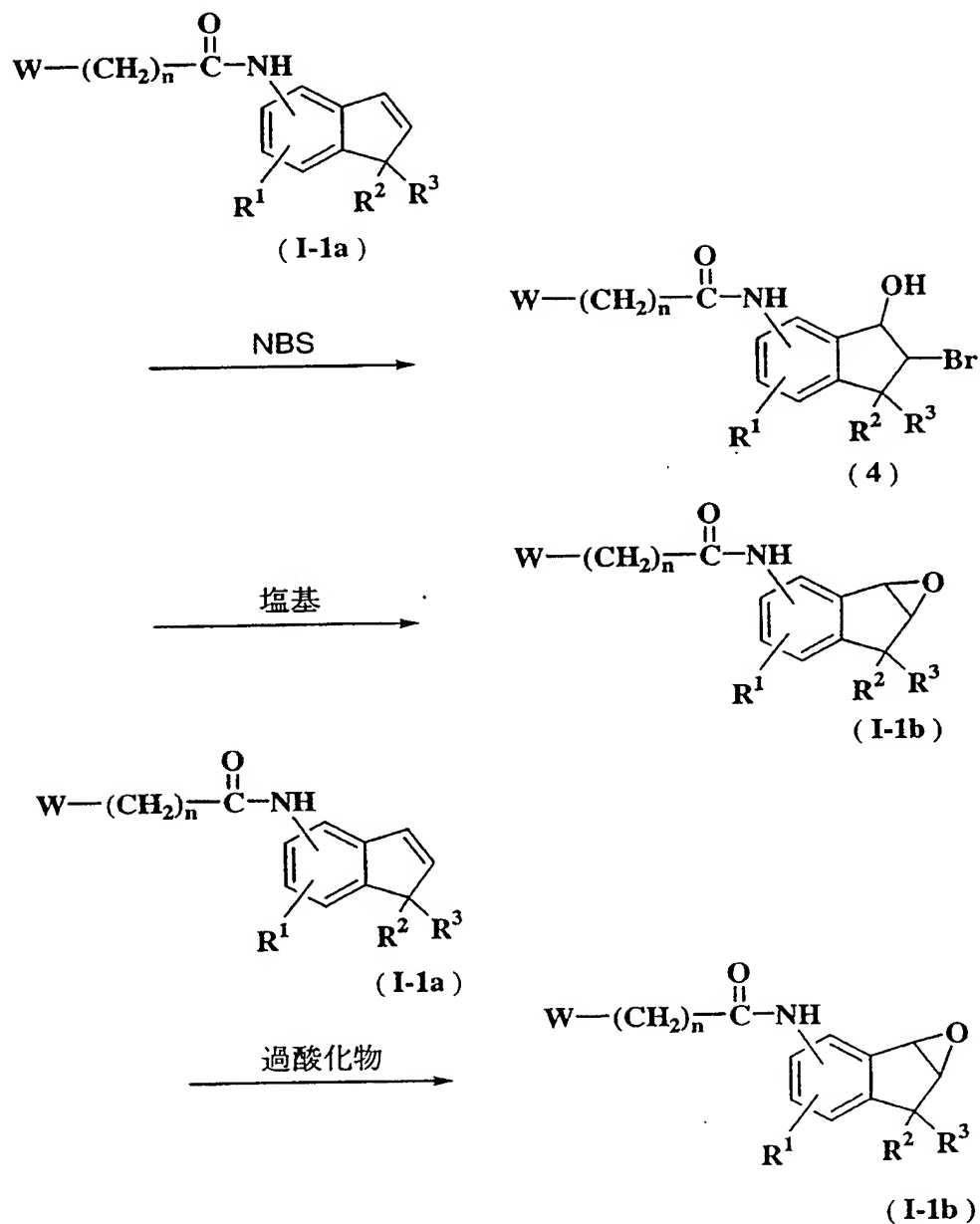
用いる縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、*N*-エチル-*N'*-３-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾールが挙げられる。

また、これらの縮合剤に*N*-ヒドロキシスクシンイミド、１-ヒドロキシベンゾ

トリアゾール、3-ヒドロキシ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1, 2, 3-ベンゾトリアジンも添加しても良い。

一般式 (I-1 b) で表される化合物は、反応式 2 に示すように、一般式 (I-1 a) で表される化合物を水の存在下、N-ブロモコハク酸イミド (NBS) で一般式 (4) で表されるブロモヒドリンとした後、塩基の存在下でエポキシ化するか又は、一般式 (I-1 a) で表される化合物を過酸化物により直接エポキシ化することにより製造することができる。

反応式 2 (X-Y-Z = CONH-の場合)



(式中、R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, W及びnは前記に同じ。)

一般式 (I-1a) で表される化合物とNBSの反応に用いる溶媒としては下記  
のものが挙げられる：ベンゼン、トルエンによって代表される芳香族系溶媒；酢  
酸エチル、酢酸メチルに代表されるエステル系溶媒；ジメチルスルホキシドによ

って代表されるスルホキシド系溶媒；ジメチルホルムアミド又はジメチルアセトアミドによって代表されるアミド系溶媒；エチルエーテル、ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン又はテトラヒドロフランによって代表されるエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタンによって代表されるハロゲン系溶媒。好ましくは、スルホキシド系溶媒が挙げられる。

反応温度は、通常 $-20^{\circ}\text{C}$ から用いられる反応溶媒の還流温度までであり、好ましくは、 $-10^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ である。

反応原料のモル比は、NBS／一般式(I-1a)で表される化合物は0.5～4.0の範囲であり、好ましくは1.0～3.0の範囲である。

一般式(4)で表される化合物と塩基の反応に用いる溶媒としては下記のものが挙げられる。

ベンゼン、トルエンによって代表される芳香族系溶媒、酢酸エチル、酢酸メチルに代表されるエステル系溶媒、ジメチルスルホキシドによって代表されるスルホキシド系溶媒、ジメチルホルムアミド又はジメチルアセトアミドによって代表されるアミド系溶媒、エチルエーテル、ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン又はテトラヒドロフランによって代表されるエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタンによって代表されるハロゲン系溶媒、メタノール、エタノール、又はプロパノールによって代表されるアルコール系溶媒が挙げられる。又、水中で反応を行うこともできる。又、混合溶媒として用いても良い。好ましくは、エーテル系溶媒／水の混合溶媒が挙げられる。

反応温度は、通常 $-20^{\circ}\text{C}$ から用いられる反応溶媒の還流温度までであり、好ましくは、 $-10^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ である。

反応原料のモル比は、塩基／一般式(4)で表される化合物は0.5～4.0の範囲であり、好ましくは1.0～2.0の範囲である。

用いる塩基としては、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基が挙げられる。好ましくは水酸化カリウム、水酸化ナトリウムが挙げられる。

一般式 (I-1a) で表される化合物と過酸化物の反応に用いる溶媒としては下記のものが挙げられる。

ベンゼン、トルエンによって代表される芳香族系溶媒、酢酸エチル、酢酸メチルに代表されるエステル系溶媒、ジメチルスルホキシドによって代表されるスルホキシド系溶媒、ジメチルホルムアミド又はジメチルアセトアミドによって代表されるアミド系溶媒、エチルエーテル、ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン又はテトラヒドロフランによって代表されるエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタンによって代表されるハロゲン系溶媒、メタノール、エタノール、又はプロパノールによって代表されるアルコール系溶媒が挙げられる。又、水中で反応を行うこともできる。好ましくは、ハロゲン系溶媒が挙げられる。

反応温度は、通常 -20℃ から用いられる反応溶媒の還流温度までであり、好ましくは、-10℃ ~ 30℃ である。

反応原料のモル比は、過酸化物/一般式 (I-1a) で表される化合物は 0.5 ~ 4.0 の範囲であり、好ましくは 1.0 ~ 2.0 の範囲である。

用いる過酸化物としては、過酸化水素、過安息香酸、m-クロル過安息香酸、過酢酸、トリフルオロ過酢酸等が挙げられる。好ましくは m-クロル過安息香酸が挙げられる。

また、一般式 (I-1b) で表される化合物の光学活性体の合成は、不斉合成による方法 (特表平 5-507645 号公報、特願平 5-301878 号公報、特願平 7-285983 号公報、欧州特許 535377 号公開公報、米国特許 5420314 号) を利用することより達成される。

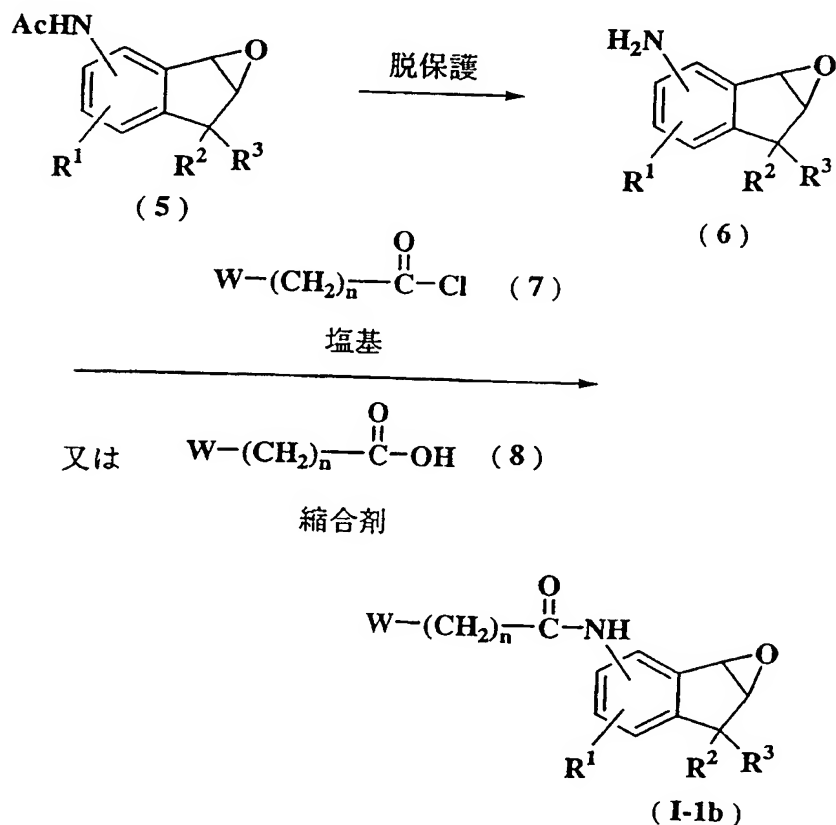
即ち、一般式 (I-1a) で表される化合物を、上記公報記載のサレンマンガニ錯体の存在下、酸化剤を用いて反応させることにより製造することができる。

用いる酸化剤としては次亜塩素酸ナトリウム、次亜塩素酸カルシウム、ヨードソ安息香酸ナトリウム、m-クロル過安息香酸等が挙げられる。好ましくは、次亜塩素酸ナトリウム、ヨードソ安息香酸ナトリウムが挙げられる。

また、本反応に軸配位子を添加しても良い。用いる軸配位子としては、N-メチルモルホリン-N-オキシド、4-フェニルピリジン-N-オキシド、4-メチルピリジン-N-オキシド、ピリジン-N-オキシド、ジメチルスルホキシド、トリフェニルホスフィン、トリフェニルホスフィン、トリフェニルホスフィンオキシド等が挙げられる。好ましくは4-フェニルピリジン-N-オキシドが挙げられる。

一般式 (I-1b) で表される化合物はまた、反応式 3 に示すように、一般式 (5) で表される化合物のアセチル基を塩基を用いて脱保護し、一般式 (6) で表される化合物とした後、一般式 (7) で表される酸塩化物を塩基の存在下反応させるか又は、一般式 (8) で表されるカルボン酸を縮合剤を用いて反応させることによって製造することができる。

反応式 3 (X-Y-Z = CONH-の場合)



(式中、 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , W及びnは前記に同じ。)

一般式(6)で表される化合物は、一般式(5)で表される化合物に塩基を作用させることにより製造される。

この反応に用いる溶媒としては下記のものが挙げられる：ベンゼン、トルエンによって代表される芳香族系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチルに代表されるエステル系溶媒；ジメチルスルホキシドによって代表されるスルホキシド系溶媒；ジメチルホルムアミド又はジメチルアセトアミドによって代表されるアミド系溶媒；エチルエーテル、ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン又はテトラヒドロフランによって代表されるエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタンによって代表されるハロゲン系溶媒；メタノール、エタノール、又はプロパノールによって代表されるアルコール系溶媒。又、水中で反応を行うこともできる。又、混合溶媒として用いても良い。好ましくは、アミド系溶媒／水の混合溶媒及びアルコール系溶媒／水の混合溶媒が挙げられる。

反応温度は、通常-20℃から用いられる反応溶媒の還流温度までであり、好ましくは、0℃～反応溶媒の還流温度までである。

反応原料のモル比は、塩基／一般式(5)で表される化合物は0.5～4.0の範囲であり、好ましくは1.0～2.0の範囲である。

用いる塩基としては、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基が挙げられる。好ましくは水酸化カリウム、水酸化ナトリウムが挙げられる。

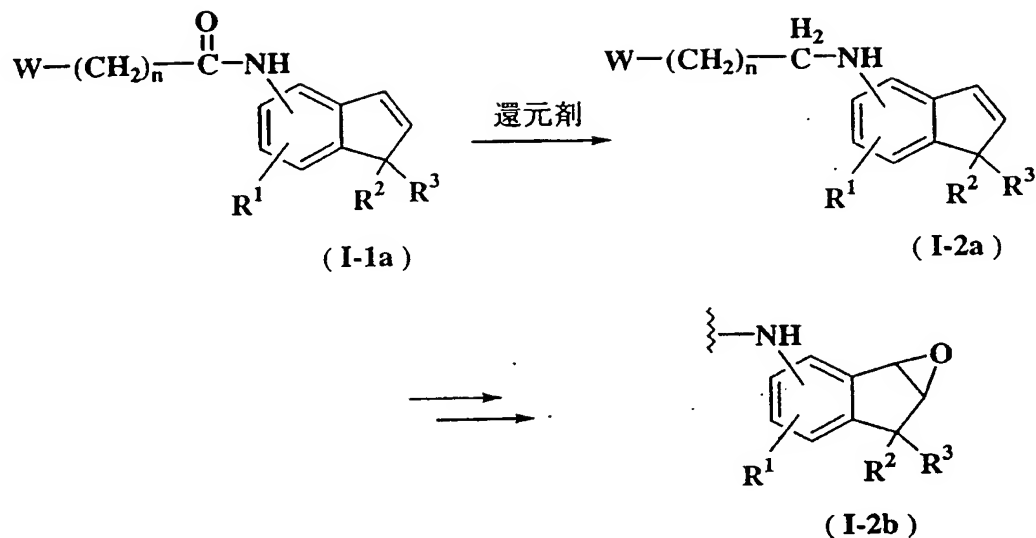
一般式(6)で表される化合物と一般式(7)で表される酸塩化物の反応及び一般式(6)で表される化合物と一般式(8)で表されるカルボン酸の反応は、反応式1で示した条件と同様の条件で行うことができる。

一般式(I)で表される化合物のうち、Xが $CH_2$ 、YがNH、Zが結合を意味する一般式(I-2a)で表される化合物及び一般式(I-2b)で表される化合物のうち一般式(I-2a)で表される化合物は、反応式4で示すように、一般式(I-1a)で表される化合物を還元剤を用いて還元することにより製造する



ことができる。

反応式 4 ( $X-Y-Z=CH_2NH-$ の場合)



(式中、 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $W$ 及び  $n$  は前記に同じ。)

一般式 (I-1a) で表される化合物と還元剤の反応に用いる溶媒としては下記  
 のものが挙げられる：ベンゼン、トルエンによって代表される芳香族系溶媒；酢  
 酸エチル、酢酸メチルに代表されるエステル系溶媒；ジメチルスルホキシドによ  
 って代表されるスルホキシド系溶媒；ジメチルホルムアミド又はジメチルアセト  
 アミドによって代表されるアミド系溶媒；エチルエーテル、ジメトキシエタン、  
 1, 4-ジオキサン又はテトラヒドロフランによって代表されるエーテル系溶媒；  
 ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタンによって代表されるハロゲン系  
 溶媒；メタノール、エタノール、又はプロパノールによって代表されるアルコー  
 ル系溶媒。又、水中で反応を行うこともできる。好ましくは、エーテル系溶媒が  
 挙げられる。

反応温度は、通常  $-20^{\circ}\text{C}$  から用いられる反応溶媒の還流温度までであり、好  
 ましくは、 $-10^{\circ}\text{C} \sim 30^{\circ}\text{C}$  である。

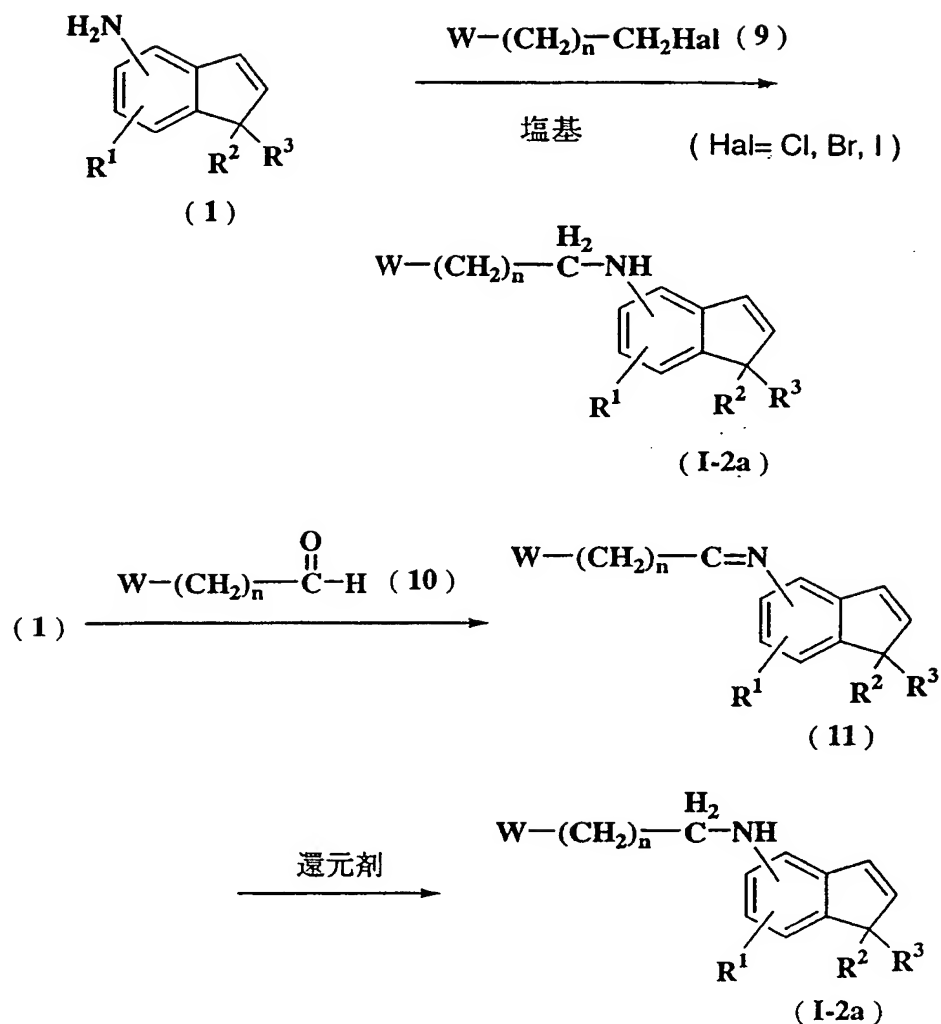
反応原料のモル比は、還元剤／一般式 (I-1a) で表される化合物は 0.5 ～  
 4.0 の範囲であり、好ましくは 1.0 ～ 2.0 の範囲である。

用いる還元剤としては、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられる。好ましくは水素化アルミニウムリチウムが挙げられる。

一般式 (I-2 b) で表される化合物は、得られた一般式 (I-2 a) で表される化合物に対して、反応式 2 に示したエポキシ化法と同様の条件を用いることにより製造することができる。

一般式 (I-2 a) で表される化合物は、反応式 5 に示すように、一般式 (1) で表される化合物を塩基の存在下、一般式 (9) で表される化合物と反応させるか、又は一般式 (1) で表される化合物に一般式 (10) で表される化合物を反応させて一般式 (11) で表されるイミン化合物とし、これを適当な還元剤を用いて還元することによっても製造することができる。

反応式 5 (X-Y-Z = CH<sub>2</sub>NH-の場合)



(式中、R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, W及びnは前記に同じ。)

一般式(1)で表される化合物と一般式(9)で表される化合物の反応に用いる溶媒としては下記のもの挙げられる：ベンゼン、トルエンによって代表される芳香族系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチルに代表されるエステル系溶媒；ジメチルスルホキシドによって代表されるスルホキシド系溶媒；ジメチルホルムアミド又はジメチルアセトアミドによって代表されるアミド系溶媒；エチルエーテル、ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン又はテトラヒドロフランによって代表さ

れるエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタンによって代表されるハロゲン系溶媒。又、無溶媒の条件で反応を行うこともできる。好ましくはハロゲン系溶媒、アミド系溶媒が挙げられる。

反応温度は、通常 $-20^{\circ}\text{C}$ から用いられる反応溶媒の還流温度までであり、好ましくは、 $0^{\circ}\text{C}$ ～還流温度である。

反応原料のモル比は、一般式(9)で表される化合物／一般式(1)で表される化合物は0.5～4.0の範囲であり、好ましくは1.0～2.0の範囲である。

また、塩基／一般式(9)で表される化合物は、0.5～2.0の範囲であり、好ましくは、1.0～1.5の範囲である。

用いる塩基としては、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、ピリジン、2、6-ルチジン、2、6-ジ-*t*-ブチルピリジン、*N*-メチルモルホリン、プロトンスポンジ等の有機塩基が挙げられる。好ましくはトリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミンが挙げられる。

一般式(1)で表される化合物と一般式(10)で表される化合物の反応に用いる溶媒としては下記のもの挙げられる；ベンゼン、トルエンによって代表される芳香族系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチルに代表されるエステル系溶媒；ジメチルスルホキシドによって代表されるスルホキシド系溶媒；ジメチルホルムアミド又はジメチルアセトアミドによって代表されるアミド系溶媒；エチルエーテル、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン又はテトラヒドロフランによって代表されるエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタンによって代表されるハロゲン系溶媒；メタノール、エタノール、又はプロパノールによって代表されるアルコール系溶媒。又、好ましくは芳香族系溶媒及びアルコール系溶媒が挙げられる。

反応温度は、通常 $-20^{\circ}\text{C}$ から用いられる反応溶媒の還流温度までであり、好

ましくは、0℃～還流温度である。

反応原料のモル比は、一般式(10)で表される化合物／一般式(1)で表される化合物は0.5～4.0の範囲であり、好ましくは1.0～2.0の範囲である。

この反応は、一般に反応系中に、脱水剤、例えばモレキュラーシーブス等を共存させた方が好ましい。

反応溶媒として水と混和しない芳香族系溶媒等を用いる場合には、共沸脱水等を行って系外に水を分離した方が好ましく、又この時、触媒量の酸、例えばパラトルエンスルホン酸を共存させると良い結果が得られる場合がある。

この時の酸の量は、一般式(1)で表される化合物に対して、0.1～20mol%の範囲、好ましくは0.1～5mol%用いれば充分である。

一般式(11)で表される化合物を単離することなく、一般式(1)で表される化合物と一般式(10)で表される化合物及び反応溶媒よりなる溶液に直接還元剤を加えて一般式(I-2a)で表される化合物を製造することもできる。

一般式(11)で表される化合物と還元剤の反応に用いる溶媒としては下記のものが挙げられる：ベンゼン、トルエンによって代表される芳香族系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチルに代表されるエステル系溶媒；ジメチルスルホキシドによって代表されるスルホキシド系溶媒；ジメチルホルムアミド又はジメチルアセトアミドによって代表されるアミド系溶媒；エチルエーテル、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン又はテトラヒドロフランによって代表されるエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタンによって代表されるハロゲン系溶媒；メタノール、エタノール、又はプロパノールによって代表されるアルコール系溶媒。又、水中で反応を行うこともできる。好ましくは、エーテル系溶媒が挙げられる。

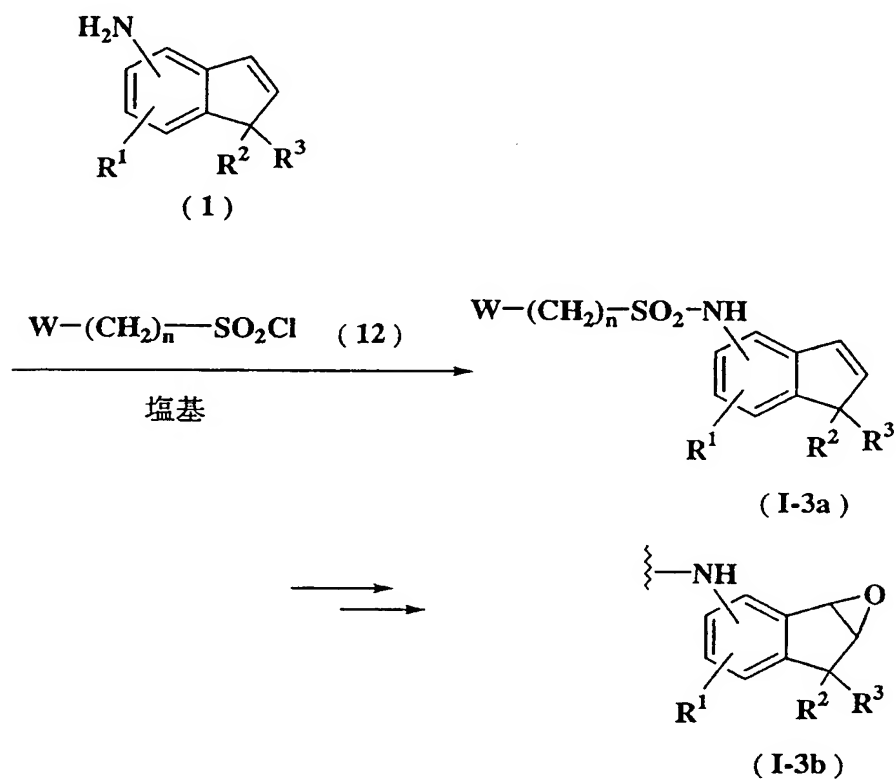
反応温度は、通常-20℃から用いられる反応溶媒の還流温度までであり、好ましくは、-10℃～30℃である。

反応原料のモル比は、還元剤／一般式(11)で表される化合物は0.5～4.0の範囲であり、好ましくは1.0～2.0の範囲である。

用いる還元剤としては、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、等が挙げられる。好ましくは水素化アルミニウムリチウムが挙げられる。

一般式 (I) によって表される化合物のうち、XがSO<sub>2</sub>、YがNH、Zが結合を意味する一般式 (I-3 a) で表される化合物及び一般式 (I-3 b) で表される化合物のうち一般式 (I-3 a) で表される化合物は、反応式 6 で示すように、一般式 (1) で表される化合物と一般式 (12) で表される化合物を塩基の存在下反応させることによって製造することができる。

反応式 6 (X-Y-Z = SO<sub>2</sub>NH-の場合)



(式中、R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, W及びnは前記に同じ。)

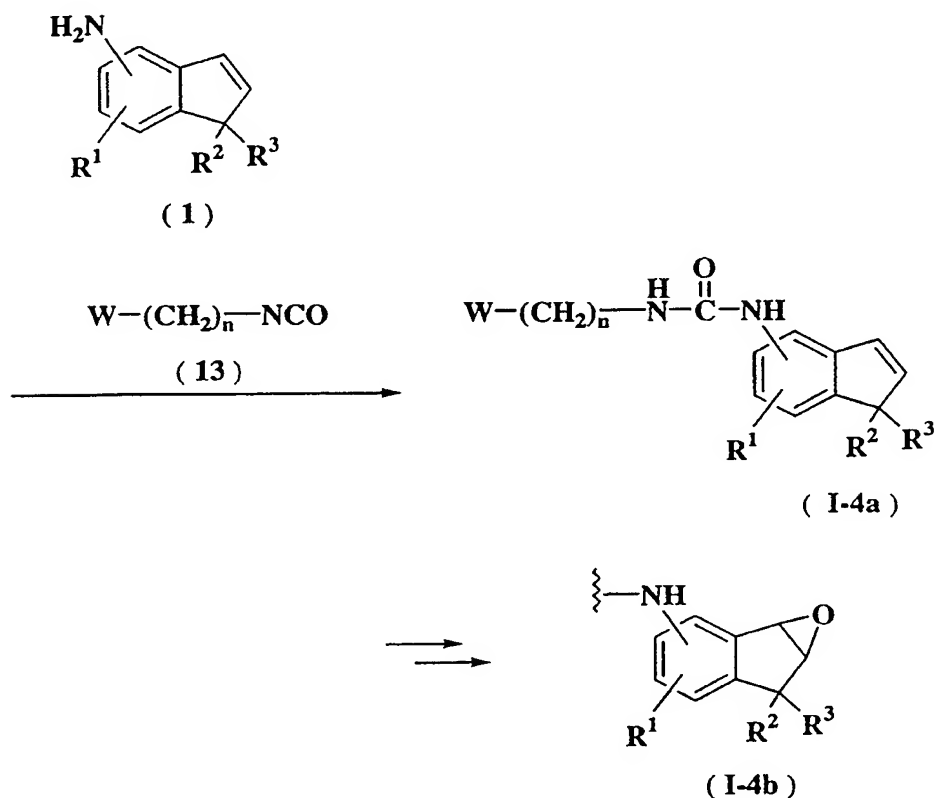
一般式 (I-3 a) で表される化合物は、反応式 1 で示した一般式 (1) で表される化合物と一般式 (2) で表される化合物から一般式 (I-1 a) で表され

る化合物を製造する方法と同様の条件で反応を行うことができる。

一般式 (I-3b) で表される化合物は、得られた一般式 (I-3a) で表される化合物に対して、反応式 2 に示したエポキシ化法と同様の条件を用いることにより製造することができる。

一般式 (I) で表される化合物のうち、XがNH、YがC=O、ZがNHを意味する一般式 (I-4a) で表される化合物及び一般式 (I-4b) で表される化合物のうち一般式 (I-4a) で表される化合物は、反応式 7 に示すように、一般式 (1) で表される化合物と一般式 (13) で表される化合物を反応させることによって得る事ができる。

反応式 7 (X-Y-Z = NHCONH の場合)



(式中、R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, W及びnは前記に同じ。)

一般式(1)で表される化合物と一般式(13)で表される化合物の反応に用いる溶媒としては下記のもの挙げられる：ベンゼン、トルエンによって代表される芳香族系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチルに代表されるエステル系溶媒；ジメチルスルホキシドによって代表されるスルホキシド系溶媒；ジメチルホルムアミド又はジメチルアセトアミドによって代表されるアミド系溶媒；エチルエーテル、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン又はテトラヒドロフランによって代表されるエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタンによって代表されるハロゲン系溶媒；メタノール、エタノール、又はプロパノールによって代表されるアルコール系溶媒。又、無溶媒の条件で反応を行うこともできる。好ましくはハロゲン系溶媒、アミド系溶媒が挙げられる。

反応温度は、通常-20℃から用いられる反応溶媒の還流温度までであり、好ましくは、0℃～反応溶媒の還流温度までである。

反応原料のモル比は、一般式(13)で表される化合物／一般式(1)で表される化合物は0.5～4.0の範囲であり、好ましくは1.0～2.0の範囲である。

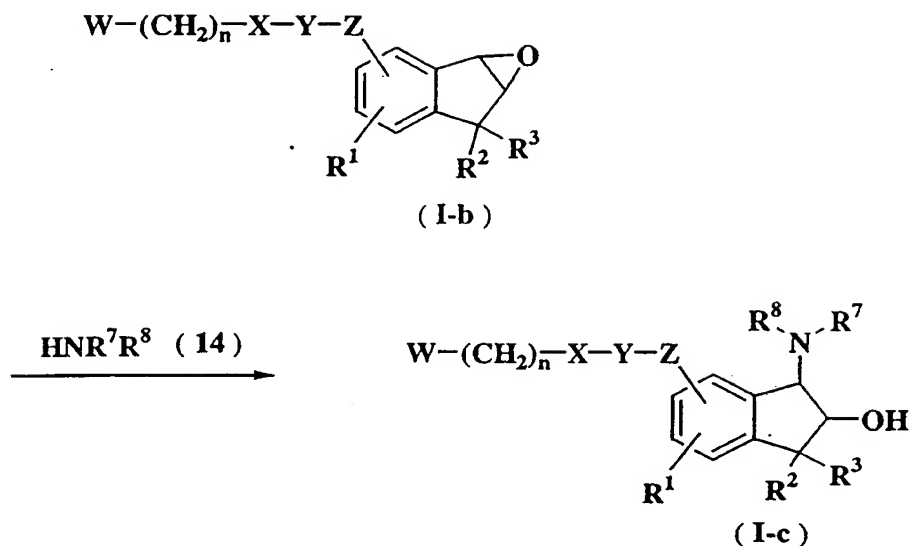
一般式(I-4b)で表される化合物は、得られた一般式(I-4a)で表される化合物に対して、反応式2に示したエポキシ化法と同様の条件を用いることにより製造することができる。

一般式(I)で表される化合物のうち、R<sup>6</sup>がアミノ基若しくはC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキルアミノ基、アリールC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、ジ(アリールC<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、1-ピペラジニル基、1-モルホリノ基を意味する一般式(I-c)で表される化合物は、反応式8に示すように、一般式(I-b)(前述の一般式(I-1b)で表される化合物、一般式(I-2b)で表される化合物、一般式(I-3b)で表される化合物及び一般式(I-4b)で表される化合物は一般式(I-b)で表される化合物に含まれる。)で表される化合物と一般式(14)で表されるアミン化合物を不活性溶媒中反応させることにより製造する



ことができる。

反応式 8



(式中、 $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{W}$ ,  $\text{X}$ ,  $\text{Y}$ ,  $\text{Z}$  及び  $n$  は前記に同じ。)

一般式 (I-b) で表される化合物と一般式 (14) で表されるアミン化合物の反応に用いる溶媒としては下記のもの挙げられる。

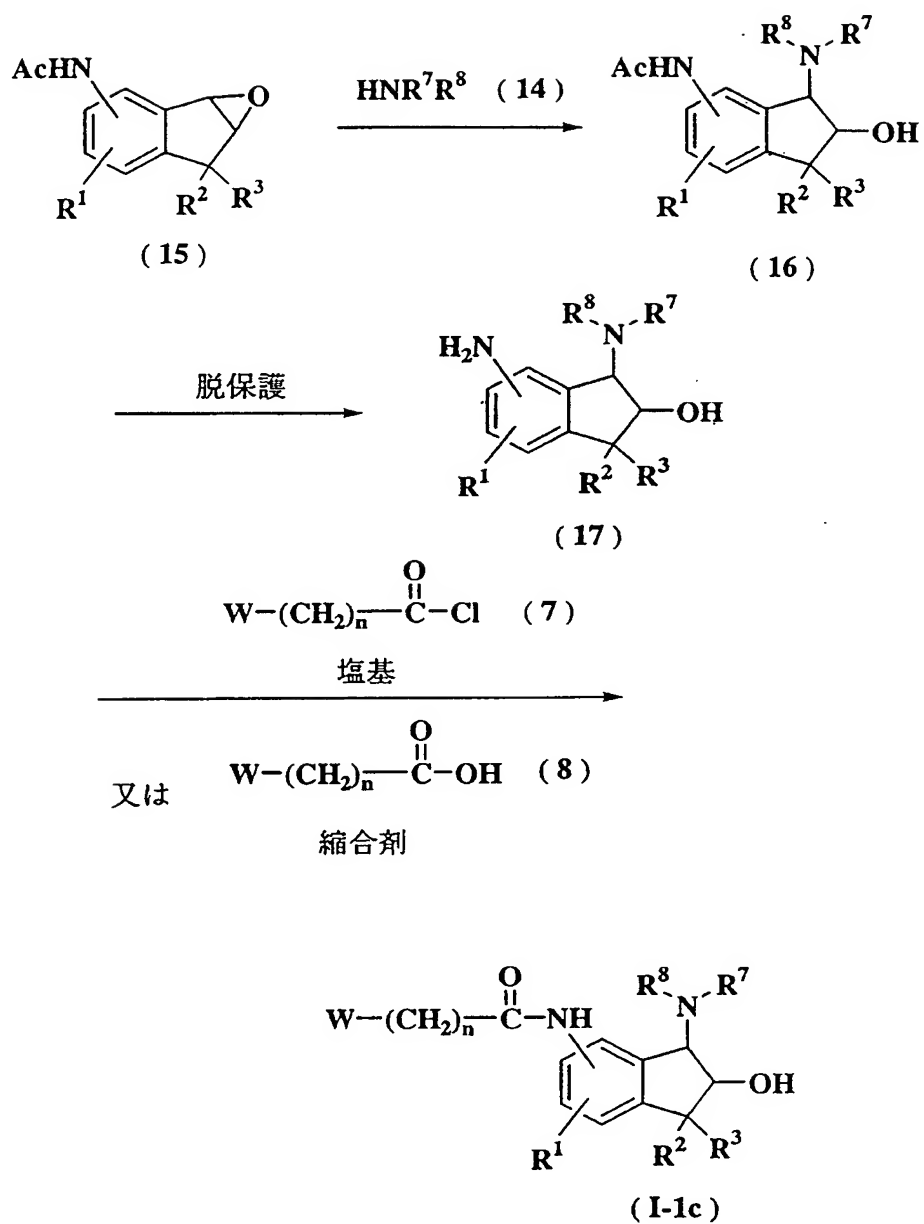
ジメチルスルホキシドによって代表されるスルホキシド系溶媒、ジメチルホルムアミド又はジメチルアセトアミドによって代表されるアミド系溶媒、エチルエーテル、ジメトキシエタン又はテトラヒドロフランによって代表されるエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタンによって代表されるハロゲン系溶媒、メタノール、エタノール、又はプロパノールによって代表されるアルコール系溶媒が挙げられる。又、無溶媒の条件で反応を行うこともできる。好ましくはアルコール系溶媒が挙げられる。

反応温度は、通常  $-20^\circ\text{C}$  から用いられる反応溶媒の還流温度までであり、好ましくは、 $60^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$  である。

反応原料のモル比は、一般式 (14) で表される化合物／一般式 (I-b) で表される化合物は  $0.5 \sim 20.0$  の範囲であり、好ましくは  $1.0 \sim 10.0$  の範囲である。

一般式 (I - c) で表される化合物のうち、XがC=O、YがNH、Zが結合を意味する一般式 (I - 1 c) で表される化合物は、反応式 9 に示すように、一般式 (16) で表される化合物 (一般式 (16) で表される化合物は既知の方法、例えば Smith, J. G. ら *Org. Prep. Proc. Int.*, 123-131, 10, 1978、Buckle, D. R. ら *J. Med. Chem.*, 919-926, 34, 1991、Stock, L. M. ら *J. Am. Chem. Soc.*, 4247, 94, 1972、特開平 2 - 1 4 1 号公報などに記載の方法に従って合成できる) のアセチル基を通常の方法により脱保護することによって得られる一般式 (17) で表される化合物に対して、塩基の存在下一般式 (7) で表される酸塩化物を反応させるか、又は一般式 (17) で表される化合物に対して一般式 (8) で表されるカルボン酸を縮合剤を用いて反応させることにより製造することができる。

反応式 9 (X-Y-Z = CONH- の場合)



(式中、 $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{W}$ 及び  $n$  は前記に同じであるが、 $\text{R}^7$  及び  $\text{R}^8$  は水素原子を表さない。)

一般式(15)で表される化合物と一般式(14)で表される化合物の反応は、反応式8で示した条件と同様の条件で行うことができる。

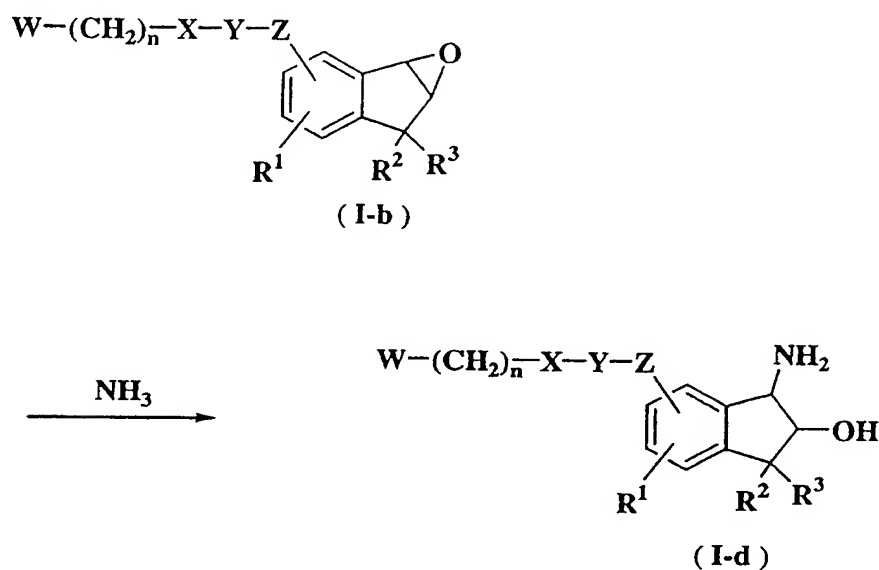
一般式(16)で表される化合物の脱保護の反応は、反応式3で示した条件と同様の条件で行うことができる。

一般式(17)で表される化合物と一般式(7)で表される化合物の反応及び一般式(17)で表される化合物と一般式(8)で表される化合物の反応は、反応式1で示した条件と同様の条件で行うことができる。

一般式(I)で表される化合物のうち、 $R^6$ がアミノ基を意味する一般式(I-d)で表される化合物は、反応式10に示すように、一般式(I-b)で表される化合物をアンモニアで処理することによって容易に製造することができる。

(一般式(I-b)で表される化合物から一般式(I-d)で表される化合物への変換は既知であり、例えば特開昭58-67683号公報、特開昭58-188880号公報及び特開昭58-201776号公報に記載された方法に準じて達成できる。)

#### 反応式10



(式中、 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , W, X, Y, Z 及び n は前記に同じ。)

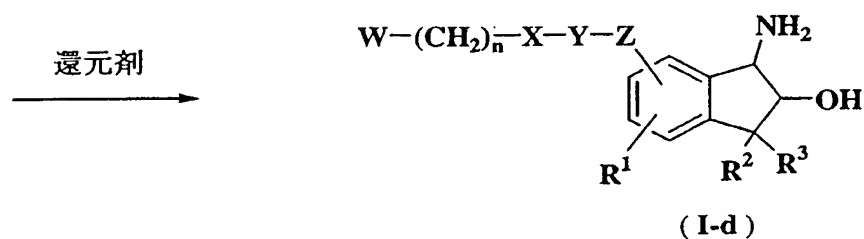
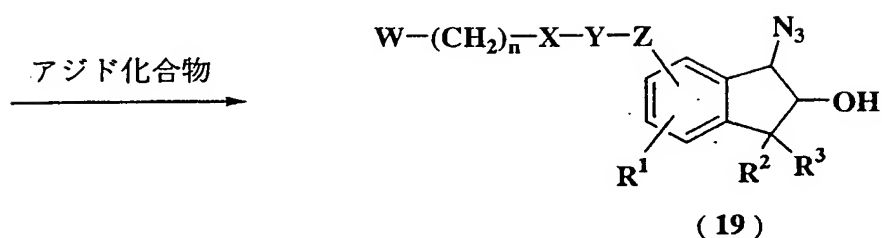
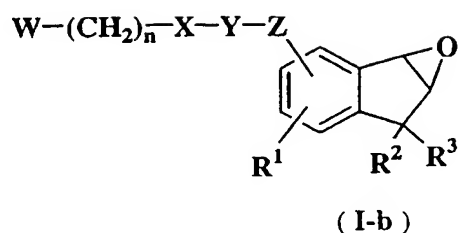
この反応に用いる溶媒としては、下記のもものが挙げられる：ジメチルスルホキシドによって代表されるスルホキシド系溶媒、ジメチルホルムアミド又はジメチルアセトアミドによって代表されるアミド系溶媒；エチルエーテル、ジメトキシエタン又はテトラヒドロフランによって代表されるエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム又はジクロロエタンによって代表されるハロゲン系溶媒；又はメタノール、エタノールによって代表されるアルコール系溶媒。好ましくはアルコール系溶媒を用いるのが良い。

反応温度は、通常、氷冷下から用いられる反応溶媒の還流温度までであり、好ましくは  $40^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$  である。

本反応は、耐圧ガラスチューブやオートクレーブ中で行うのが好ましい。

一般式 (I - d) で表される化合物はまた、反応式 11 に示すように、一般式 (19) で表されるアジド化合物を経由する方法 (一般式 (I - b) で表される化合物から一般式 (I - d) で表される化合物への変換は既知であり、例えば Buckle, D. R. ら J. Med. Chem., 919-926, 34, 1991. に記載された方法に準じて達成できる。) によっても製造することができる。

反応式 1 1



(式中、 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $W$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $Z$  及び  $n$  は前記に同じ。)

一般式(19)で表される化合物は、一般式(I-b)で表される化合物を不活性溶媒中、アジ化ナトリウム、アジ化リチウム、トリメチルシリルアジド等のアジド化合物と反応させることにより製造することができる。

この反応に用いる溶媒としては、下記のものが挙げられる：ジメチルスルホキシドによって代表されるスルホキシド系溶媒；ジメチルホルムアミド又はジメチルアセトアミドによって代表されるアミド系溶媒；エチルエーテル、ジメトキシエタン又はテトラヒドロフランによって代表されるエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム又はジクロロエタンによって代表されるハロゲン系溶媒；ベ

ンゼン、トルエンによって代表される芳香族系溶媒。好ましくは、芳香族系溶媒を用いるのが良い。

反応温度は、通常、氷冷下から用いられる反応溶媒の還流温度までである。

反応原料のモル比、アジド化合物／一般式（I-b）で表される化合物は、0.5～5.0の範囲であり、好ましくは、1.0～2.0の範囲である。

一般式（19）で表される化合物と還元剤の反応に用いる溶媒としては下記のものが挙げられる：ベンゼン、トルエンによって代表される芳香族系溶媒、酢酸エチル、酢酸メチルに代表されるエステル系溶媒；ジメチルスルホキシドによって代表されるスルホキシド系溶媒；ジメチルホルムアミド又はジメチルアセトアミドによって代表されるアミド系溶媒；エチルエーテル、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン又はテトラヒドロフランによって代表されるエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタンによって代表されるハロゲン系溶媒；メタノール、エタノール、又はプロパノールによって代表されるアルコール系溶媒。又、水中で反応を行うこともできる。好ましくは、エーテル系溶媒及びアルコール系溶媒が挙げられる。

反応温度は、通常-20℃から用いられる反応溶媒の還流温度までであり、好ましくは、-10℃～30℃である。

反応原料のモル比は、還元剤／一般式（I-1a）で表される化合物は0.5～4.0の範囲であり、好ましくは1.0～2.0の範囲である。

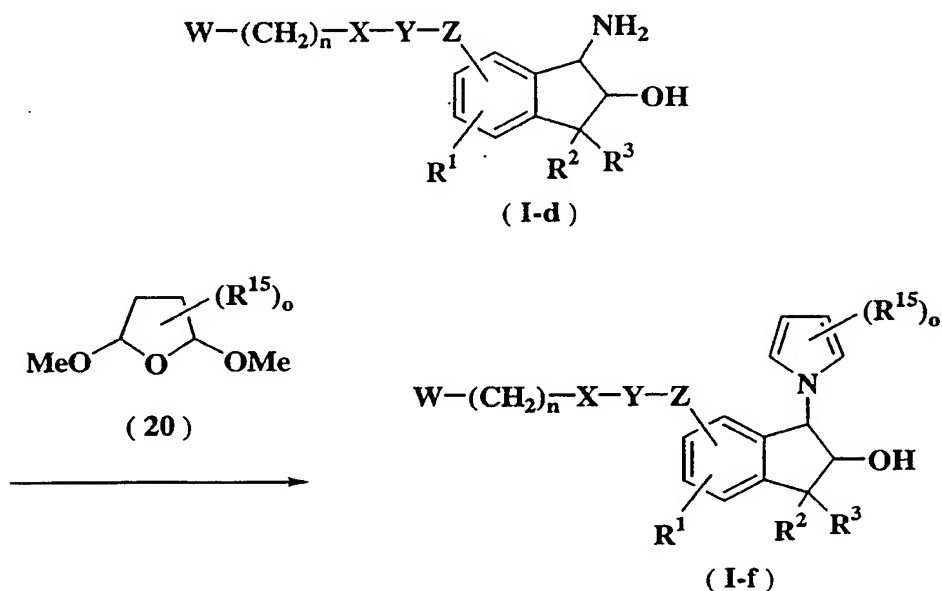
但し、接触水添の場合、用いる触媒の量は、0.1～50重量%、好ましくは、1～10重量%の範囲である。

用いる還元剤としては、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられる。好ましくは水素化アルミニウムリチウムが挙げられる。

又、接触水添の条件を用いることができ、水素ガスの存在下、触媒、例えば、パラジウム-炭素（5%、10%）、パラジウムブラック、酸化白金等が用いられる。

一般式 (I) で表される化合物のうち、 $R^1$  及び  $R^8$  が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共にピロリル基である一般式 (I-f) で表される化合物は、反応式 12 に示すように、一般式 (I-d) で表される化合物を一般式 (20) で表される化合物と酸触媒の存在下、不活性溶媒中反応させることにより製造することができる。

### 反応式 12



(式中、 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{15}$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $Z$ ,  $W$  及び  $n$  は前記に同じ。  $o$  は 0 ~ 4 の整数を表し、 $o$  が 2, 3 及び 4 の時、 $R^{15}$  は同一でも異なってもよい。)

この反応に用いる溶媒としては、下記のもの挙げられる：ジメチルスルホキシドによって代表されるスルホキシド系溶媒；ジメチルホルムアミド又はジメチルアセトアミドによって代表されるアミド系溶媒；エチルエーテル、ジメトキシエタン又はテトラヒドロフランによって代表されるエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム又はジクロロエタンによって代表されるハロゲン系溶媒。又、無溶媒の条件で反応を行うこともできる。又、酸触媒をそのまま溶媒として用いてもよい。



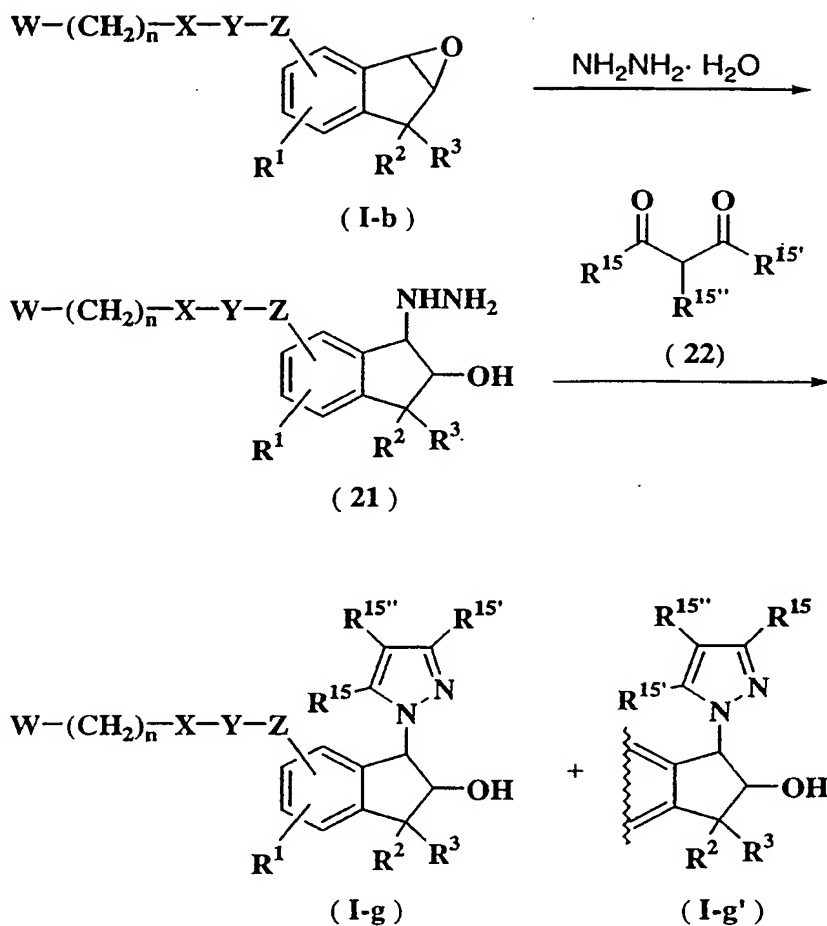
反応温度は、通常、氷冷下から用いられる反応溶媒の還流温度までである。好ましくは、還流温度である。

反応原料のモル比、一般式(20)で表される化合物／一般式(I-d)で表される化合物は、0.5～4.0の範囲であり、好ましくは、1.0～2.0の範囲である。

用いる酸触媒としては、塩酸、硫酸、蟻酸、酢酸及びプロピオン酸等が挙げられる。

一般式(I)で表される化合物のうち、R'及びR<sup>8</sup>が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共にピラゾリル基である一般式(I-g)で表される化合物及び一般式(I-g')で表される化合物は、反応式13に示すように、一般式(I-b)で表される化合物から2工程で製造することができる。

## 反応式 13



(式中、 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{15}$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $Z$ ,  $W$ 及び $n$ は前記に同じ。 $R^{15'}$ 及び $R^{15''}$ はそれぞれ $R^{15}$ と同じ意味を表す。)

一般式(21)で表される化合物は、一般式(I-b)で表される化合物とヒドラジン1水和物を、不活性溶媒中反応させることにより製造することができる。

この反応に用いる溶媒としては、下記のものが挙げられる：ジメチルスルホキシドによって代表されるスルホキシド系溶媒；ジメチルホルムアミド又はジメチルアセトアミドによって代表されるアミド系溶媒；エチルエーテル、ジメトキシエタン又はテトラヒドロフランによって代表されるエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム又はジクロロエタンによって代表されるハロゲン系溶媒又はメタノール、エタノールによって代表されるアルコール系溶媒。好ましくは、ア

ルコール系溶媒が良い。

反応温度は、通常、氷冷下から用いられる反応溶媒の還流温度までであり、好ましくは、40℃～80℃である。

反応原料のモル比、ヒドラジン1水和物／一般式（I-b）で表される化合物は、0.5～10.0の範囲であり、好ましくは、1.0～2.0の範囲である。

一般式（I-g）で表される化合物及び一般式（I-g'）で表される化合物は、一般式（21）で表される化合物に一般式（22）で表される化合物を不活性溶媒中反応させることにより製造することができる。

この反応に用いる溶媒としては、下記のもの挙げられる：ジメチルスルホキシドによって代表されるスルホキシド系溶媒；ジメチルホルムアミド又はジメチルアセトアミドによって代表されるアミド系溶媒；エチルエーテル、ジメトキシエタン又はテトラヒドロフランによって代表されるエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム又はジクロロエタンによって代表されるハロゲン系溶媒；メタノール、エタノールによって代表されるアルコール系溶媒。又、無溶媒の条件で反応を行うこともできる。

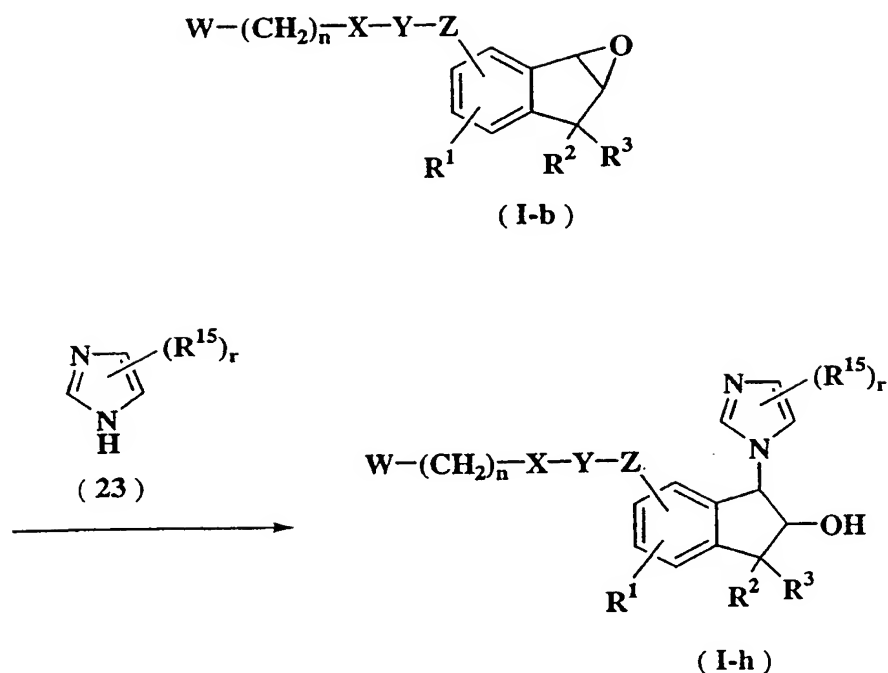
反応温度は、通常、氷冷下から用いられる反応溶媒の還流温度までである。

反応原料のモル比、一般式（22）で表される化合物／一般式（21）で表される化合物は、0.5～5.0の範囲であり、好ましくは、1.0～2.0の範囲である。

一般式（I-g）で表される化合物と一般式（I-g'）で表される化合物は、再結晶法やクロマトグラフ法等有機化学上公知の分離手段により分離する。

一般式（I）で表される化合物のうち、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共にイミダゾリル基である一般式（I-h）で表される化合物は、反応式14に示すように、一般式（I-b）で表される化合物と一般式（23）で表される化合物を不活性溶媒中、水素化ナトリウム存在下で反応させることにより製造することができる。

## 反応式 14



(式中、 $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^{15}$ , X, Y, Z, W及びnは前記に同じ。rは0～3の整数を表し、rが2及び3の時、 $\text{R}^{15}$ は同一でも異なってもよい。)

この反応に用いる溶媒としては、下記のもの挙げられる：ジメチルスルホキシドによって代表されるスルホキシド系溶媒；ジメチルホルムアミド又はジメチルアセトアミドによって代表されるアミド系溶媒；エチルエーテル、ジメトキシエタン又はテトラヒドロフランによって代表されるエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム又はジクロロエタンによって代表されるハロゲン系溶媒；ベンゼン、トルエンによって代表される芳香族系溶媒。好ましくは、芳香族系溶媒を用いるのが良い。

反応温度は、通常、氷冷下から用いられる反応溶媒の還流温度までである。

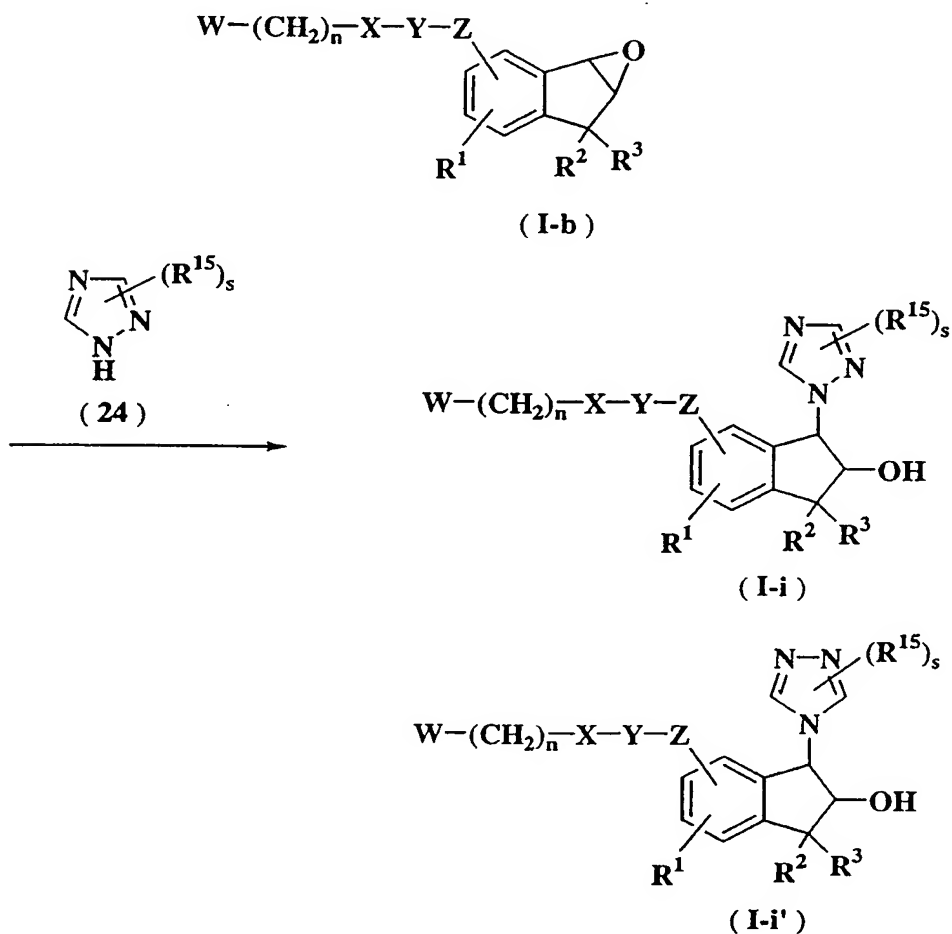
反応原料のモル比、一般式(23)で表される化合物／一般式(I-b)で表される化合物は、0.5～5.0の範囲であり、好ましくは、1.0～2.0の範囲である。

又、本反応系中に相間移動触媒、例えば18-クラウン-6等を共存させると

良い結果が得られる場合がある。

一般式 (I) で表される化合物のうち、 $R^7$  及び  $R^8$  が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に 1, 2, 4-トリアゾリル基である一般式 (I-i) で表される化合物及び一般式 (I-i') で表される化合物は、反応式 15 に示すように、一般式 (I-b) で表される化合物と一般式 (24) で表される化合物を不活性溶媒中、水素化ナトリウム存在下で反応させることにより製造することができる。

反応式 15



(式中、 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{15}$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $Z$ ,  $W$  及び  $n$  は前記に同じ。  $s$  は 0 ~ 2 の

整数を表し、 $s$  が 2 の時、 $R^{1s}$  は同一でも異なってもよい。）

この反応に用いる溶媒としては、下記のもものが挙げられる：ジメチルスルホキシドによって代表されるスルホキシド系溶媒；ジメチルホルムアミド又はジメチルアセトアミドによって代表されるアミド系溶媒；エチルエーテル、ジメトキシエタン又はテトラヒドロフランによって代表されるエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム又はジクロロエタンによって代表されるハロゲン系溶媒；ベンゼン、トルエンによって代表される芳香族系溶媒。好ましくは、芳香族系溶媒を用いるのが良い。

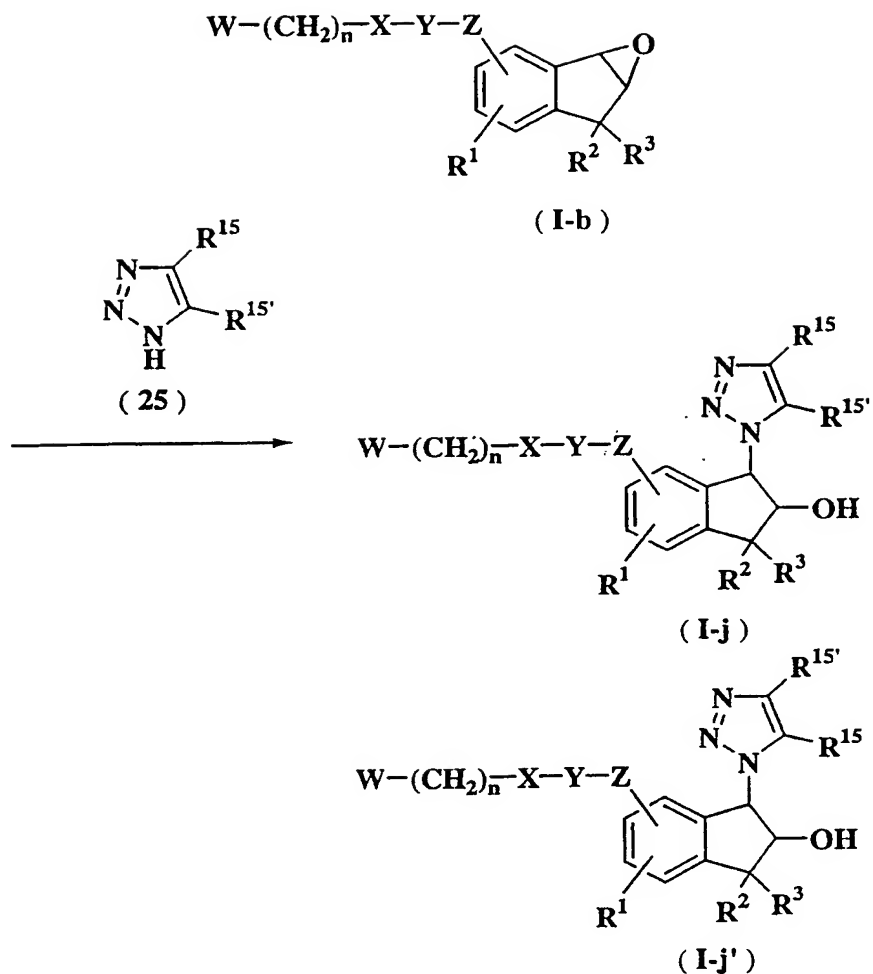
反応温度は、通常、氷冷下から用いられる反応溶媒の還流温度までである。

反応原料のモル比、一般式 (24) で表される化合物／一般式 (I-b) で表される化合物は、0.5 ～ 5.0 の範囲であり、好ましくは 1.0 ～ 2.0 の範囲である。

又、本反応系中に相間移動触媒、例えば 18-クラウン-6 等を共存させると良い結果が得られる場合がある。

一般式 (I) で表される化合物のうち、 $R^1$  及び  $R^2$  が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に 1, 2, 3-トリアゾリル基である一般式 (I-j) で表される化合物及び一般式 (I-j') で表される化合物は、反応式 16 に示すように、一般式 (I-b) で表される化合物と一般式 (25) で表される化合物を不活性溶媒中、水素化ナトリウム存在下で反応させることにより製造することができる。

## 反応式 16



(式中、 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{15'}$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $Z$ ,  $W$ 及び $n$ は前記に同じ。)

この反応に用いる溶媒としては、下記のもの挙げられる：ジメチルスルホキシドによって代表されるスルホキシド系溶媒；ジメチルホルムアミド又はジメチルアセトアミドによって代表されるアミド系溶媒；エチルエーテル、ジメトキシエタン又はテトラヒドロフランによって代表されるエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム又はジクロロエタンによって代表されるハロゲン系溶媒；ベンゼン、トルエンによって代表される芳香族系溶媒。好ましくは、芳香族系溶媒

を用いるのが良い。

反応温度は、通常、氷冷下から用いられる反応溶媒の還流温度までである。

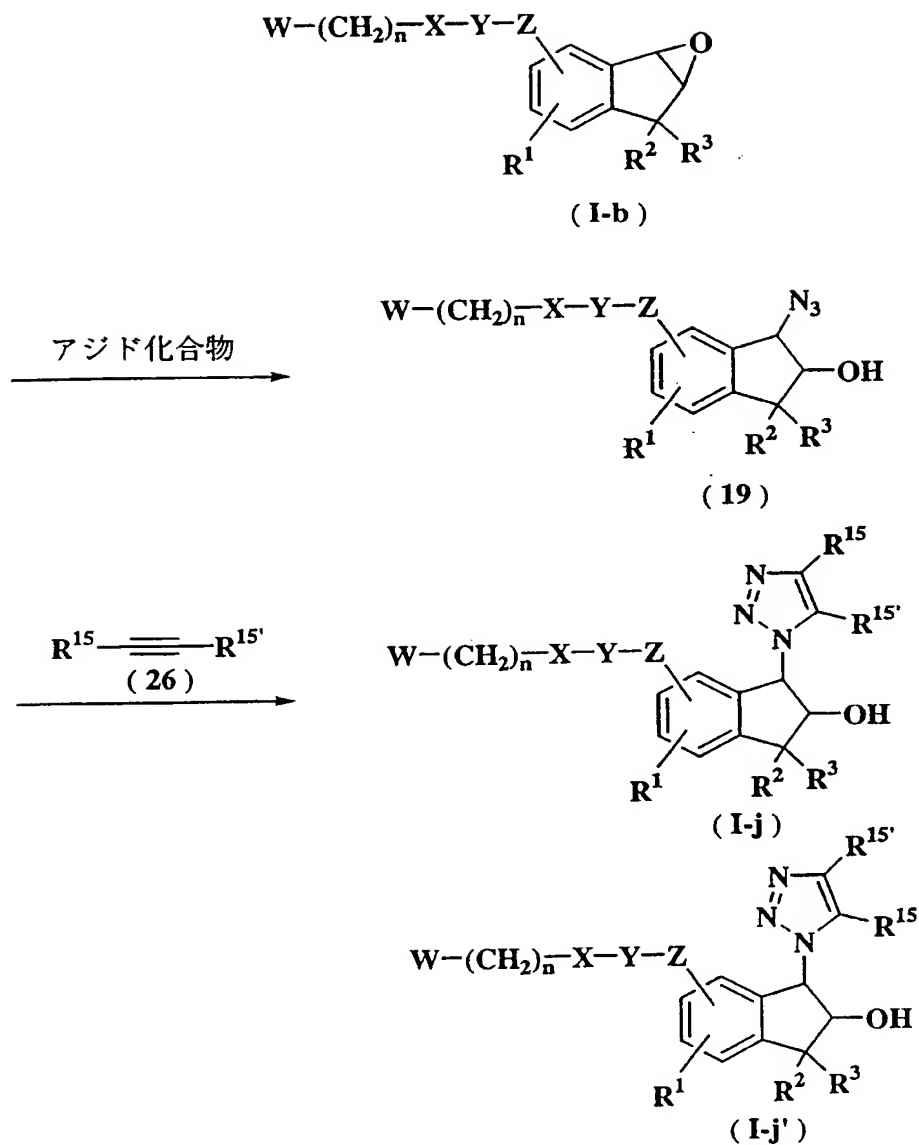
反応原料のモル比、一般式(25)で表される化合物／一般式(I-b)で表される化合物は、0.5～5.0の範囲であり、好ましくは、1.0～2.0の範囲である。

又、本反応系中に相間移動触媒、例えば18-クラウン-6等を共存させると良い結果が得られる場合がある。

一般式(I-j)で表される化合物及び一般式(I-j')で表される化合物はまた、反応式17に示すように、一般式(I-b)で表される化合物から2工程で製造することもできる。



## 反応式 17



(式中、 $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^{15}$ ,  $\text{R}^{15'}$ ,  $\text{X}$ ,  $\text{Y}$ ,  $\text{Z}$ ,  $\text{W}$ 及び $n$ は前記に同じ。)

一般式 (I-b) とアジド化合物との反応は、反応式 11 で示した条件と同様の条件で行うことができる。

一般式 (I-j) で表される化合物及び一般式 (I-j') で表される化合物は、一般式 (19) で表される化合物と一般式 (26) で表される化合物を不活

性溶媒中反応させることにより製造することができる。

この反応に用いる溶媒としては、下記のもものが挙げられる：ジメチルスルホキシドによって代表されるスルホキシド系溶媒；ジメチルホルムアミド又はジメチルアセトアミドによって代表されるアミド系溶媒；エチルエーテル、ジメトキシエタン又はテトラヒドロフランによって代表されるエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム又はジクロロエタンによって代表されるハロゲン系溶媒；ベンゼン、トルエンによって代表される芳香族系溶媒。好ましくは、芳香族系溶媒を用いるのが良い。

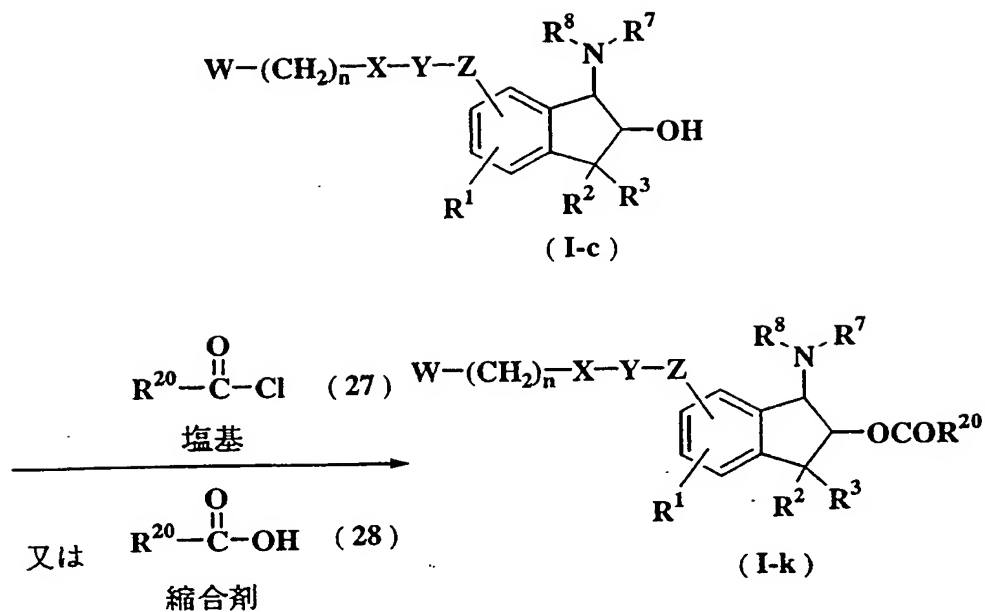
反応温度は、通常、5℃から140℃までである。好ましくは、80℃から120℃である。

反応原料のモル比、一般式(26)で表される化合物／一般式(19)で表される化合物は、0.5～5.0の範囲であり、好ましくは、1.0～2.0の範囲である。

本反応は、耐圧ガラスチューブやオートクレーブ中で行うのが好ましい。

一般式(I)で表される化合物のうち、R'がC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルオキシ基である一般式(I-k)で表される化合物は、反応式18に示すように、一般式(I-c)で表される酸塩化物を不活性溶媒中、塩基の存在下一般式(27)で表される化合物と反応させるか、又は一般式(I-c)で表される化合物に対してカルボン酸一般式(28)で表される化合物を縮合剤を用いて反応させることにより製造することができる。

## 反応式 18

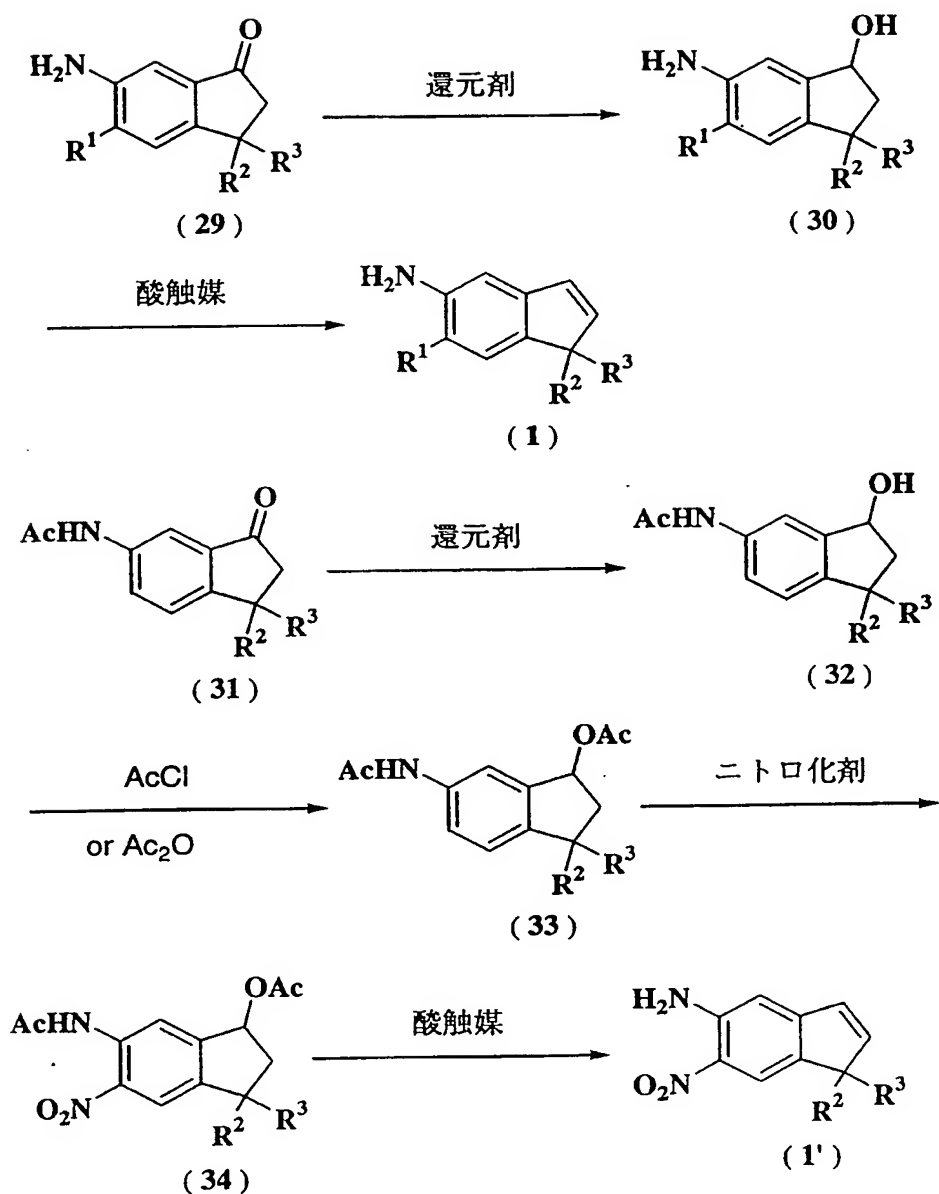


(式中、 $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{X}$ ,  $\text{Y}$ ,  $\text{Z}$ ,  $\text{W}$ 及び $n$ は前記に同じ。 $\text{R}^{20}$ は $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を意味する。)

一般式(I-c)で表される化合物と一般式(27)で表される化合物の反応及び一般式(I-c)で表される化合物と一般式(28)で表される化合物の反応は、反応式1で示した条件と同様の条件で行うことができる。

一般式(I)で表される化合物の合成中間体である一般式(1)で表される化合物の製造は、反応式19に示す方法により達成できる。

## 反応式 19



(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ は前記に同じ。)

即ち、一般式(1)で表される化合物は一般式(30)で表される化合物を酸の存在下、脱水反応を行なうことによって得られる。用いる酸としては、硫酸、リン酸、硫酸水素カリウム、シュウ酸、p-トルエンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸ピリジニウム、三フッ化ホウ素エーテル錯体などが挙げられる。

好ましくは硫酸を用いるのが良い。

一般式(30)で表される化合物は一般式(29)で表される化合物(一般式(29)で表される化合物は既知か、あるいはSmith, J. G. らOrg. Prep. Proc. Int., 123-131, 10, 1978、Buckle, D. R. らJ. Med. Chem., 919-926, 34, 1991、Stock, L. M. らJ. Am. Chem. Soc., 4247, 94, 1972、特開平2-141号公報などに記載の方法に準じて合成できる。)を還元剤を用いて還元することにより得られる。

用いる還元剤としては水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化トリメトキシアルミニウムリチウム、水素化トリエトキシアルミニウムリチウム、水素化トリ-*t*-ブトキシアルミニウムリチウム、などのアルミニウム試薬、トリメチルシラン、トリエチルシランなどのアルキルシリル試薬、

水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリ-*s*-ブチルホウ素リチウム、水素化トリ-*s*-ブチルホウ素カリウム、ボラン、などのホウ素試薬が挙げられる。

好ましくは水素化ホウ素ナトリウムを用いるのが良い。

R<sup>1</sup>がニトロ基である一般式(1')で表される化合物の合成は以下のようにしても達成できる。

即ち、一般式(1')で表される化合物は一般式(34)で表される化合物を酸の存在下、脱水反応を行なうことによって得られる。

用いる酸としては、硫酸、リン酸、硫酸水素カリウム、シュウ酸、*p*-トルエンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸ピリジニウム、三フッ化ホウ素エーテル錯体などが挙げられる。

好ましくは硫酸を用いるのが良い。

一般式(34)で表される化合物は一般式(33)で表される化合物をニトロ化剤を用いてニトロ化することにより得られる。

用いるニトロ化剤としては、硝酸、混酸(硝酸と硫酸の混合物)、硝酸ナトリウム/硫酸、硝酸カリウム/硫酸、硝酸アセチル、ニトロニウムトリフルオロメタ

ンスルホナート、ニトロニウムテトラフルオロボラートが挙げられる。

好ましくは混酸、硝酸アセチルを用いるのが良い。

一般式(33)で表される化合物は一般式(32)で表される化合物を塩化アセチル、無水酢酸などのアセチル化剤を用いることで得られる。

一般式(32)で表される化合物は一般式(31)で表される化合物(一般式(31)で表される化合物は既知か、あるいはSmith, J.G. らOrg. Prep. Proc. Int., 123-131, 10, 1978、Buckle, D. R. ら J. Med. Chem., 919-926, 34, 1991、Stock, L. M. ら J. Am. Chem. Soc., 4247, 94, 1972、特開平2-141号公報などに記載の方法に準じて合成できる。)を還元剤を用いて還元することにより得られる。

用いる還元剤としては水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化トリメトキシアルミニウムリチウム、水素化トリエトキシアルミニウムリチウム、水素化トリ-*t*-ブトキシアルミニウムリチウム、などのアルミニウム試薬、トリメチルシラン、トリエチルシランなどのアルキルシリル試薬、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリ-*s*-ブチルホウ素リチウム、水素化トリ-*s*-ブチルホウ素カリウム、ボラン、などのホウ素試薬が挙げられる。

好ましくは水素化ホウ素ナトリウムを用いるのが良い。

一般式(I)で表される化合物のうち光学活性体の合成は、ラセミ体を光学分割する方法(特開平3-141286号公報、米国特許5097037号公開公報、欧州特許409165号公開公報)を利用することにより達成される。

又、一般式(15)で表される化合物及び一般式(I-b)で表される化合物の光学活性体の合成は、不斉合成による方法(特表平5-507645号公報、特開平5-301878号公報、特開平7-285983号公報、欧州特許535377号公開公報、米国特許5420314号公開公報)を利用することにより達成される。

前述したように、本発明者らは一般式（I）で表される化合物には強い心拍数減少作用を有していることを見い出した。

心抑制作用がなく心拍数減少作用を有し、この作用に基づく心筋酸素消費の減少が心筋の運動負担を軽減し抗狭心症作用を示し、さらに有効不応期の延長により抗不整脈作用をもつと考えられる。

そのため、本発明に係る化合物は、心臓運動にかかわる酸素消費あるいはエネルギー消費あるいは代謝を考慮した上での心臓血管疾患の治療及び心拍数減少作用を主に考えた治療にも有用であることが期待される。

例えば、ヒトを含む哺乳動物の抗心不全剤として、あるいは心不全を誘発する心臓血管疾患の治療剤、例えば虚血性心疾患治療剤、抗体液貯留剤、肺高血圧症治療剤、弁膜症治療剤、先天性心疾患治療剤、心筋疾患治療剤、肺水腫治療剤、労作性狭心症治療剤、心筋梗塞治療剤、抗不整脈剤、抗心房細動剤として有用である。

本発明は、これらの治療に一般式（I）で表わされる化合物の有効な量を含む医薬組成物又は獣医薬組成物を提供する。

本発明に係る化合物の投与形態としては、注射剤（皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内注射）、軟膏剤、坐剤、エアゾール剤等による非経口投与又は錠剤、カプセル剤、顆粒剤、丸剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁液剤等による経口投与をあげることができる。

本発明に係る化合物を含有する上記の医薬的又は獣医薬的組成物は、全組成物の重量に対して、本発明に係る化合物を約0.01～99.5%、好ましくは、約0.1～30%を含有する。

本発明に係る化合物に又は該化合物を含有する組成物に加えて、他の医薬的に又は獣医薬的に活性な化合物を含ませることができる。

また、これらの組成物は、本発明に係る化合物の複数を含ませることができる。

本発明化合物の臨床的投与量は、年令、体重、患者の感受性、症状の程度等により異なるが、通常効果的な投与量は、成人一日0.003～1.5g、好ましくは、0.01～0.6g程度である。しかし必要により上記の範囲外の量を用いることもでき

る。

本発明化合物は、製薬の慣用手段によって投与用に製剤化される。

即ち、経口投与用の錠剤、カプセル剤、顆粒剤、丸剤は、賦形剤、例えば白糖、乳糖、ブドウ糖、でんぷん、マンニット；結合剤、例えばヒドロキシプロピルセルロース、シロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガント、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン；崩壊剤、例えばでんぷん、カルボキシメチルセルロース又はそのカルシウム塩、微結晶セルロース、ポリエチレングリコール；滑沢剤、例えばタルク、ステアリン酸マグネシウム又はカルシウム、シリカ；潤滑剤、例えばラウリル酸ナトリウム、グリセロール等を使用して調製される。

注射剤、液剤、乳剤、懸濁剤、シロップ剤及びエアゾール剤は、活性成分の溶剤、例えば水、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ポリエチレングリコール；界面活性剤、例えばソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、水素添加ヒマシ油のポリオキシエチレンエーテル、レシチン；懸濁剤、例えばカルボキシメチルナトリウム塩、メチルセルロース等のセルロース誘導体、トラガント、アラビアゴム等の天然ゴム類；保存剤、例えばパラオキシ安息香酸のエステル、塩化ベンザルコニウム、ソルビン酸塩等を使用して調製される。

経皮吸収型製剤である軟膏には、例えば白色ワセリン、流動パラフィン、高級アルコール、マクロゴール軟膏、親水軟膏、水性ゲル基剤等が用いられる。

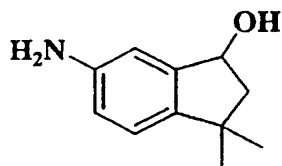
坐剤は、例えばカカオ脂、ポリエチレングリコール、ラノリン、脂肪酸トリグリセライド、ココナット油、ポリソルベート等を使用して調製される。

#### 〔発明を実施するための最良の形態〕

以下、本発明を実施例にて詳述するが、本発明は、これらの実施例に何ら限定されるものではない。



## 〔参考例〕

参考例 1 6-アミノ-3,3-ジメチル-1-インダノール

6-アミノ-3,3-ジメチル-1-インダノン（この化合物は既知でありSmith, J., G. and Massicotte, M., *P. Org. Prep. Proc. Int.* 123-131, 10, 1978.の方法に準じて合成できる）（6.56 g, 37 mmol）のメタノール溶液（330 mL）に 19 °C で水素化ホウ素ナトリウム（2.1 g, 56 mmol）を加え、20°Cで30分間攪拌した。

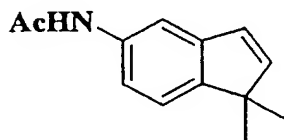
反応終了後、溶媒を留去し残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し得られた残渣を酢酸エチル:ヘキサン=1:5溶液で再結晶し、目的物6.17 g（収率94%）を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.17 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.78 (dd, A part of AB,  $J$  = 12.9 and 6.1 Hz, 1H), 2.35 (dd, B part of AB,  $J$  = 12.9 and 7.0 Hz, 1H), 3.50 (br. s, 3H), 5.16 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 6.62 - 6.70 (m, 2H), 6.97 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H).

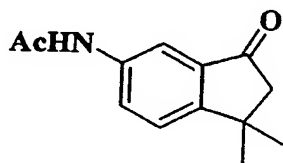
MS (EI)  $m/z$  177 [M]<sup>+</sup>(bp), 144, 120;

mp. 117.8-117.9°C

参考例 2 6-アセタミド-3,3-ジメチル-1-インデン

6-アミノ-3,3-ジメチル-1-インダノール（6 g, 34 mmol）に濃硫酸:水=1:3溶液（60 mL）を加え、110 °Cで 30 分間攪拌した。

参考例 4 6-アセタミド-3,3-ジメチル-1-インダノン



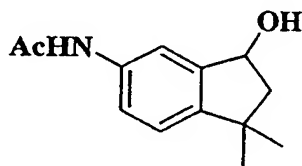
6-アミノ-3,3-ジメチル-1-インダノン (4.2 g, 24 mmol) のトルエン溶液 (25 mL) に室温で無水酢酸 (2.7 g, 26.4 mmol) を加え1時間攪拌した。

反応終了後、反応液に水 (100 mL)を加えトルエンで抽出 (200 mL, 100 mL), 有機層を 1規定塩酸水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を留去し、目的物3.1 g (収率 59.4 %) を白色無定形物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.40 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.57 (s, 2H), 7.05-8.00 (m, 3H), 8.87 (brs, 1H).

参考例 5 6-アセタミド-3,3-ジメチル-1-インダノール



上記反応で得た粗製の 6-アセタミド-3,3-ジメチル-1-インダノン (1.5 g, 6.9 mmol) のメタノール溶液 (75 mL) に室温で水素化ホウ素ナトリウム (780 mg, 20.7 mmol)を加え 10 分間攪拌した。

反応終了後、反応液をロータリーエバポレーターを用いて溶媒を留去し、残渣に水 (100 mL) を加え酢酸エチルで抽出 (200 mL, 100 mL), 有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を留去し、目的物1.5 g (収率99 %) を白色無定形物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.17 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.81 (dd, A part of AB,  $J$  = 13.0 and 6.2 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.34 (dd, B part of AB,  $J$  = 13.0 and 7.0 Hz, 1H), 2.54 (brs, 1H), 5.18 (m, 1H), 7.10 (d,  $J$  = 8 H

反応終了後、反応液を氷冷下で 4NNaOH水溶液を用いて中和し、酢酸エチル、クロロホルムで抽出後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を留去し、6-アミノ-3,3-ジメチル-1-インデンの粗物 (7.28 g) を得た。

続いて得られた粗物のトルエン溶液 (27 mL) に無水酢酸 (5.2 g, 51 mmol) を加え室温で 10 分間攪拌した。反応終了後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL) を加え、トルエンで抽出後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

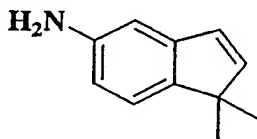
溶媒を留去後、得られた残渣を酢酸エチル:ヘキサン=1:11 溶液で再結晶し、目的物 5.66 g (収率 82.7 % (2 段階)) を白色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.29 (s, 6H), 2.17 (s, 3H), 6.38 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 6.57 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 7.09 - 7.18 (m, 3H), 7.50 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1H).

MS (EI)  $m/z$  201 $[M]^+$ , 159, 144 (bp);

mp. 130.7 - 130.9 °C

参考例 3 6-アミノ-3,3-ジメチル-1-インデン



6-アセタミド-3,3-ジメチル-1-インデン (1.0 g, 4.97 mmol) のエタノール溶液 (10 mL) に室温で濃塩酸 (1 mL) を加え、90°C で 8 時間加熱還流した。

反応終了後、反応液を 1N 水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

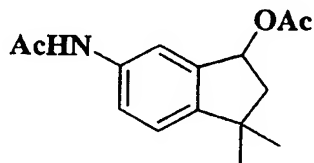
溶媒を留去後、得られた残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 3:1) で精製し、目的物 653 mg (収率 82%) を無色油状物として得た。

MS (EI)  $m/z$  159  $[M]^+$ , 144 (bp).

z, 1H), 7.36-7.38 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.68 (brs, 1H);

MS (EI) m / z; 219 [M]<sup>+</sup>, 205 (bp), 163.

参考例 6 6-アセタミド-1-アセトキシ-3,3-ジメチルインダン



6-アセタミド-3,3-ジメチル-1-インダノール (1.32 g, 6.02 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (26 mL) に *N,N*-ジメチルアミノピリジン (約 10 mg)、無水酢酸 (1.14 mL, 12.04 mmol)、トリエチルアミン (1.68 mL, 12.04 mmol) を加え室温で 1 時間攪拌した。

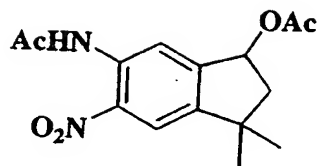
反応終了後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を留去し、目的物 1.59 g (収率 86%) を白色無定形物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.25 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.96 (dd, A part of AB, *J* = 13.7 and 4.2 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.37 (dd, B part of AB, *J* = 13.7 and 7.1 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 7.1 and 4.2 Hz, 1H), 7.14 (d *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.2 and 2.0 Hz, 1H), 7.61 (brs, 1H);

MS (EI) m / z; 261 [M]<sup>+</sup>, 219 (bp), 202, 186, 144.

参考例 7 6-アセタミド-1-アセトキシ-3,3-ジメチル-5-ニトロインダン



6-アセタミド-1-アセトキシ-3,3-ジメチルインダン (1.55 g, 5.93 mmol) の酢酸溶液 (15.5 mL) に 22 °C で発煙硝酸 (3.1 mL) を滴下し、22 °C で 1 時間撹拌した。

続いて濃硫酸 (15 mg) を加え 30 分間撹拌し、無水酢酸 (7.8 mL) を加え、1 時間撹拌した。

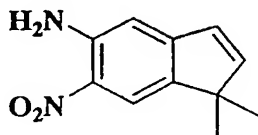
反応終了後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を留去後、得られた残査を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、目的物 780 mg (収率 42.9 %) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.29 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.97 (dd, A part of AB,  $J = 13.5$  and 7.3 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.50 (dd, B part of AB,  $J = 13.5$  and 5.7 Hz, 1H), 6.17 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 10.25 (brs, 1H);

MS (EI)  $m/z$ : 306  $[\text{M}]^+$ , 261 (bp), 204.

#### 参考例 8 6-アミノ-3,3-ジメチル-5-ニトロ-1-インデン



6-アセタミド-1-アセトキシ-3,3-ジメチル-5-ニトロインダン (750 mg, 2.45 mmol) に 33 % 硫酸水溶液 (15 mL) を加え、110 °C で 8 時間加熱還流した。

反応終了後、1 規定水酸化ナトリウム水溶液で pH 13 にし、酢酸エチルで抽出、

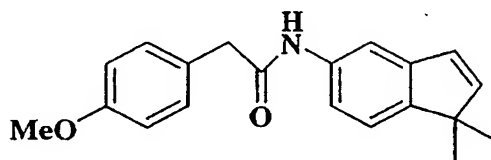
飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1）で精製し、目的物419 mg（収率83.7%）を茶色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (s, 6H), 6.18 (brs, 2H), 6.39 (dd,  $J$  = 5.5 and 0.7 Hz, 1H), 6.64 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 8.01 (s, 1H); MS (EI)  $m/z$ : 204  $[\text{M}]^+$ , 189, 158, 143 (bp).

# [合成例]

## 合成例 1 6-(4'-メトキシベンジルカルボキシアミド)-3,3-ジメチル-1-インデン



6-アミノ-3,3-ジメチル-1-インデン（653 mg, 4.1 mmol）のクロロホルム溶液（13 mL）に室温で 4-メトキシフェニル酢酸クロリド（0.94 mL, 6.15 mmol）を加え、室温で 1時間攪拌した。

続いて、ジイソプロピルエチルアミン（1.07 mL, 6.15 mmol）を加え、室温で 30 分間攪拌した。

反応終了後、反応液に酢酸エチルを加え、有機層を 1N塩酸、1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

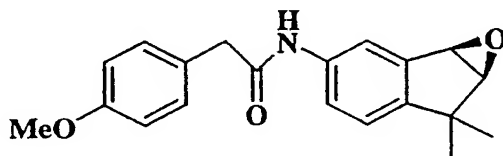
溶媒を留去後、得られた残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1）で精製、エタノール：水 = 5:4溶液で再結晶し、目的物を白色結晶1.01 g（収率80%）として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.26 (s, 6H), 3.68 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 6.35 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 6.54 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 6.92 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.1 - 7.2 (m, 2H), 7.25 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H).

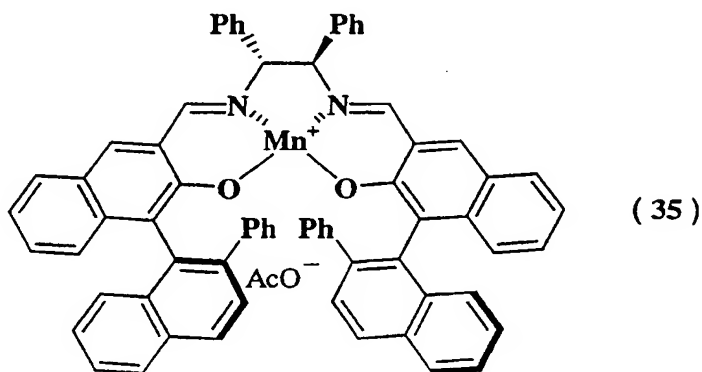
MS (EI)  $m/z$  307  $[\text{M}]^+$  (bp), 278, 149;

mp. 170.6 - 171.2 °C

合成例 2 1R\*, 2S\*-6-(4'-メトキシベンジルカルボキシアミド)-1,2-エポキシ-  
3,3-ジメチルインダン



6-(4'-メトキシベンジルカルボキシアミド)-3,3-ジメチル-1-インデン (800 mg, 2.61 mmol) の 1,2-ジクロロエタン溶液 (40 mL) に 4-(3-フェニルプロピル)-ピリジンオキシド (64 mg, 0.26 mmol) を室温に加え、続いて (*R,S*)-サレンマンガニ錯体 (35)



(この化合物は既知であり米国特許 5 4 2 0 3 1 4 に準じて合成できる。)(135 mg, 0.13 mmol), 次亜塩素酸ナトリウム水溶液 (3.92 mmol, 1.7 mol/kg, 1.5 eq) を加え室温で 1.5 時間攪拌した。

反応終了後、反応液に酢酸エチルを加え、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

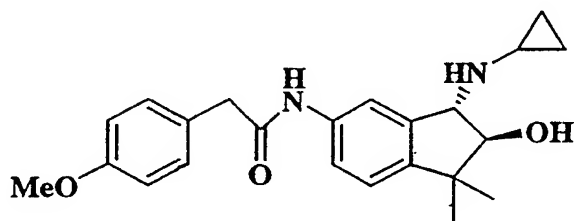
溶媒を留去後、得られた残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、目的物 600 mg (収率 71 %) を白色無定形物として得た。

$[\alpha]^{24}_D$  -24.7 (c 0.384, CHCl<sub>3</sub>).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.18 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.68 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.16 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 6.92 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.04 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H).

MS (EI)  $m/z$  323  $[\text{M}]^+$  (bp), 293, 175.

合成例 3 1R\*, 2S\*-6-(4'-メトキシベンジルカルボキシアミド)-1-シクロプロピルアミノ-3,3-ジメチル-2-インダノール



1R\*, 2S\*-6-(4'-メトキシベンジルカルボキシアミド)-1,2-エポキシ-3,3-ジメチルインダン (250 mg, 0.77 mmol) の 1-プロパノール溶液 (5 ml) にシクロプロピルアミン (429  $\mu\text{L}$ , 6.18 mmol) を室温に加え、80°C で 9 時間攪拌した。

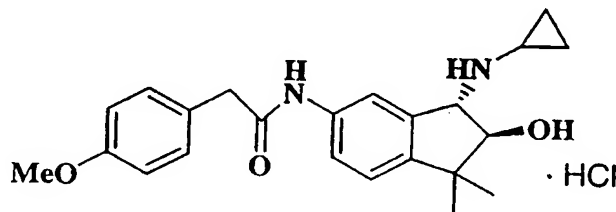
反応終了後、溶媒を留去し、得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) で精製し、目的物 252mg (収率 85.7%) を白色無定形物として得た。

$[\alpha]_D^{25} +1.8$  (c 0.944,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.41-0.53 (m, 4H), 1.06 (s, 3H), 1.3 (s, 3H), 2.4-2.55 (m, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.77 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.92 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.04 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.16-7.25 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.5 (s, 1H).

MS (EI)  $m/z$  380  $[\text{M}]^+$  (bp), 351, 324, 177.



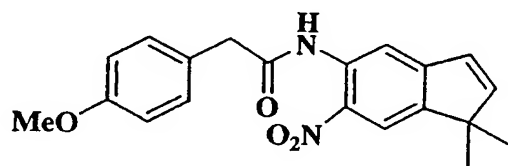
合成例 4 1S\*, 2S\*-6-(4'-メトキシベンジルカルボキシアミド)-1-シクロプロピルアミノ-3,3-ジメチル-2-インダノール塩酸塩



1S\*, 2S\*-6-(4'-メトキシベンジルカルボキシアミド)-1, シクロプロピルアミノ-3,3-ジメチル-2-インダノール (100 mg, 0.263 mmol) のメタノール溶液 (1 mL) に氷冷下、10 %塩酸メタノール溶液 (1 mL) を滴下、0 °C で 30 分間攪拌した。

反応終了後、溶媒を留去し、目的物110 mg (収率 100 %) を白色固形物として得た。

合成例 5 6-(4'-メトキシベンジルカルボキシアミド)-3,3-ジメチル-5-ニトロ-1-インデン



6-アミノ-3,3-ジメチル-6-ニトロ-1-インデン (400 mg, 1.96 mmol) のクロロホルム溶液 (8 mL) に 24 °C でジイソプロピルエチルアミン (1.0 mL, 5.88 mmol)、4-メトキシフェニル酢酸クロリド (0.9 mL, 5.88 mmol) を加え、24 °C で1 時間攪拌した。

反応終了後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、有機層を 1N 塩酸水溶液、1N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

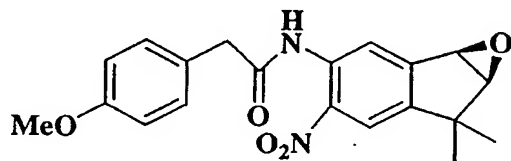
溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1) で精製し、目的物468 mg (収率 67.8 %) を黄色固形物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.32 (s, 6H), 3.76 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 6.

65 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 6.69 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 6.94 (AA'BB' type,  $J = 8.8$  and 2.2 Hz, 2H), 7.28 (AA'BB' type,  $J = 8.8$  and 2.0 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 10.53 (s, 1H);

MS (EI)  $m/z$ ; 352  $[M]^+$ , 306, 204, 148 (bp), 121.

合成例 6 (1*R*\*, 2*S*\*)-6-(4'-メトキシベンジルカルボキシアミド)-1,2-エポキシ-3,3-ジメチル-5-ニトロインダン



6-(4'-メトキシベンジルカルボキシアミド)-3,3-ジメチル-5-ニトロ-1-インデン (354 mg, 1.00 mmol) の 1,2-ジクロロエタン溶液 (7.1 mL) に 4-(3-フェニルプロピル)-ピリジンオキシド (25 mg, 0.10 mmol) を室温で加え、続いて (*R,S*)-サレンマンガン錯体 (46) (52 mg, 0.05 mmol), 次亜塩素酸ナトリウム水溶液 (882 mg, 1.7 mol/kg, 1.5 mmol) を加え室温で 1.5 時間攪拌した。

反応終了後、反応液に水 (50 mL)、酢酸エチル (100 mL) を加え、セライト濾過した。

続いて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

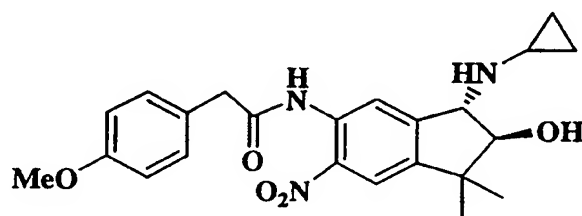
溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1) で精製し、目的物 281 mg (収率 76.2 %) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.23 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.77 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.25 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 6.90-6.99 (m, 2H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 10.31 (brs, 1H);

MS (EI)  $m/z$ ; 368  $[M]^+$ , 322, 205, 148, 122 (bp), 91.

合成例 7 (1*S*\*, 2*S*\*)-6-(4'-メトキシベンジルカルボキシアミド)-1-シク

ロプロピルアミノ-3,3-ジメチル-5-ニトロ-2-インダノール



(1*R*\*, 2*S*\*)-6-(4'-メトキシベンジルカルボキシアミド)-1,2-エポキシ-3,3-ジメチル-5-ニトロインダン (216 mg, 0.59 mmol) の 1-プロパノール溶液 (4.3 mL) にシクロプロピルアミン (325  $\mu$ L, 4.69 mmol) を室温に加え、80℃で 8時間撹拌した。

続いてシクロプロピルアミン (163  $\mu$ L, 2.35 mmol) を追加し、80℃で 5時間撹拌した。

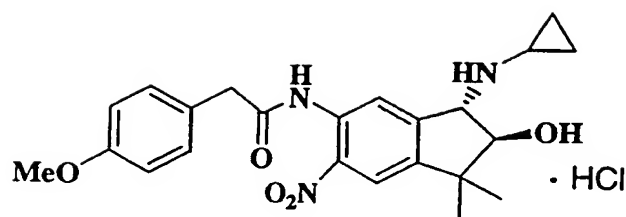
反応終了後、溶媒を留去し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 2) で精製し、目的物 205 mg (収率 82.2 %) を黄色無定形物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.45-0.60 (m, 4H), 1.11 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.92-2.00 (brs, 2H), 2.50-2.57 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.83 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 4.10 (dd,  $J$  = 8.6 and 1.3 Hz, 1H), 6.93-7.00 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 10.32 (s, 1H);

MS (EI)  $m/z$ : 425  $[\text{M}]^+$ , 379, 361, 148, 121 (bp), 91;

$[\alpha]^{20}_D$  +37.6 (c 0.68,  $\text{CHCl}_3$ ).

合成例 8 (1*S*\*, 2*S*\*)-6-(4'-メトキシベンジルカルボキシアミド)-1-シクロプロピルアミノ-3,3-ジメチル-5-ニトロ-2-インダノール塩酸塩



(1*S*\*, 2*S*\*)-6-(4'-メトキシベンジルカルボキシアミド)-1-シクロプロピルアミノ-3,3-ジメチル-5-ニトロ-2-インダノール (106 mg, 0.25 mmol) のメタノール溶液 (1 mL) に氷冷下、10 %塩酸メタノール溶液 (1 mL) を滴下し、0 °Cで 30 分間攪拌した。

反応終了後、溶媒を留去し、目的物115 mg (収率 100 %) を黄色固形物として得た。

#### 〔製剤例〕

##### 製剤例 1 錠剤

合成例 4	1 0 g
乳 糖	2 6 0 g
微結晶セルロース	6 0 0 g
コーンスターチ	3 5 0 g
ヒドロキシプロピルセルロース	1 0 0 g
CMC-Ca	1 5 0 g
ステアリン酸マグネシウム	3 0 g
全 量	1, 5 0 0 g

上記成分を常法により混合したのち1錠中に1mgの活性成分を含有する糖衣錠10,000錠を製造する。

製剤例 2 カプセル剤

合成例 4	1 0 g
乳 糖	4 4 0 g
微結晶セルロース	1, 0 0 0 g
ステアリン酸マグネシウム	5 0 g
全 量	1, 5 0 0 g

上記成分を常法により混合したのちゼラチンカプセルに充填し、1カプセル中に1mgの活性成分を含有するカプセル剤10,000カプセルを製造する。

製剤例 3 軟カプセル剤

合成例 4	1 0 g
P E G 4 0 0	4 7 9 g
飽和脂肪酸トリグリセライド	1, 5 0 0 g
ハッカ油	1 g
ポリソルベート(Polysorbate)80	1 0 g
全 量	2, 0 0 0 g

上記成分を混合したのち常法により3号軟ゼラチンカプセルに充填し、1カプセル中に1mgの活性成分を含有する軟カプセル剤10,000カプセルを製造する。

製剤例 4 軟膏

合成例 4	1. 0 g
流動パラフィン	1 0. 0 g
セタノール	2 0. 0 g
白色ワセリン	6 8. 4 g
エチルパラベン	0. 1 g
l - メントール	0. 5 g
全 量	1 0 0. 0 g

上記成分を常法により混合し、1%軟膏とする。

製剤例 5 坐剤

合成例 4	1 g
ウィットアップゾール H 1 5 *	4 7 8 g
ウィットアップゾール W 3 5 *	5 2 0 g
ポリソルベート (Polysorbate) 80	1 g
<hr/>	
全 量	1, 0 0 0 g

「\* トリグリセライド系化合物の商標名

ウィットアップゾール = W i t e p s o l」

上記成分を常法により熔融混合し、坐剤コンテナーに注ぎ冷却固化して 1 m g の活性成分を含有する 1 g 坐剤 1, 0 0 0 個を製造する。

製剤例 6 注射剤

合成例 4	1 m g
注射用蒸留水	5 m L

用時、溶解して用いる。

〔薬理試験例〕心拍数に及ぼす効果(試験方法)

ハートレー系雄性モルモットより心臓を摘出し、95%O<sub>2</sub>/5%CO<sub>2</sub>を通気した Krebs Henseleit 液中において右心房を分離した。標本は、31℃に維持した栄養液を満たしたオルガンバス中に 1g の張力をかけて懸垂した。

栄養液を交換しながらの平衡化の後、標本にイソプロテレノールを累積的に適用して最大反応を求めた。薬物洗浄後、栄養液を交換しながら 6 0 分間の平衡化を行った後、各化合物を適用して作用を観察した。

結果は、各化合物 1 0 μ M、3 0 μ M、1 0 0 μ M 及び 3 0 0 μ M 適用時における作用を、あらかじめ得たイソプロテレノールによる最大反応を 1 0 0 % として変化率 % で表した。

(結果)

本発明化合物は、濃度依存的な心拍数減少作用を示した。

化合物の活性

合成例番号	心拍数変化率 (%)			
	10 $\mu$ M	30 $\mu$ M	100 $\mu$ M	300 $\mu$ M
1	-15	-100	-100	-100
2	-3.8	-5.3	-10.7	-81
4	-11.6	-23.9	-43.5	-73.9

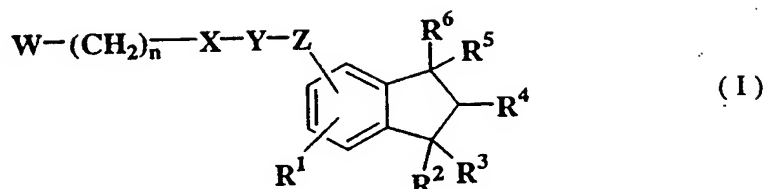
産業上の利用可能性

本発明化合物は、心拍数減少作用を示し、心機能の改善に有用である。

従って、本発明は、有用な心不全治療剤を提供することができる。

## 請求の範囲

## 1. 式(I)



〔式中、 $R^1$ は、水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基（該アルキル基は、ハロゲン原子、カルボキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基、水酸基、ホルミル基、シアノ基又はニトロ基により任意に置換されていてもよい。）、 $C_{1-6}$ アルコキシ基（該アルコキシ基は、ハロゲン原子、カルボキシ基、 $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基、水酸基、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$ アルキル基又は $C_{1-4}$ アルコキシ基により任意に置換されていてもよい）、ホルミル基、シアノ基又はニトロ基により任意に置換されていてもよい。）、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基（該シクロアルキル基は、ハロゲン原子、カルボキシ基、 $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$ アルキル基又は $C_{1-4}$ アルコキシ基により任意に置換されていてもよい）、ホルミル基、シアノ基又はニトロ基により任意に置換されていてもよい。）、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、カルボキシ基、水酸基、ホルムアミド基、シアナミド基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基（該アルキルアミノ基及びジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基は、ハロゲン原子、カルボキシ基、 $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基、水酸基、ホルミル基、シアノ基又はニトロ基により任意に置換されていてもよい。）、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、アミノカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル基、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルウレア基、 $C_{1-6}$ アルキルチオウレア基、



アリール $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ（アリール $C_{1-6}$ アルキル）アミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アリール $C_{1-6}$ アルキルカルボニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アリール $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、アリール $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル基、ジ（アリール $C_{1-6}$ アルキル）アミノカルボニル基、アリールカルボニル基、アリール $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アリール $C_{1-6}$ アルキルオキシカルボニル基、アリールカルボニルオキシ基、アリール $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基、アリールウレア基、アリール $C_{1-6}$ アルキルウレア基、アリールチオウレア基又はアリール $C_{1-6}$ アルキルチオウレア基（該アリール $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ（アリール $C_{1-6}$ アルキル）アミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アリール $C_{1-6}$ アルキルカルボニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アリール $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、アリール $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル基、ジ（アリール $C_{1-6}$ アルキル）アミノカルボニル基、アリールカルボニル基、アリール $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アリール $C_{1-6}$ アルキルオキシカルボニル基、アリールカルボニルオキシ基、アリール $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基、アリールウレア基、アリール $C_{1-6}$ アルキルウレア基、アリールチオウレア基及びアリール $C_{1-6}$ アルキルチオウレア基は、何れもハロゲン原子、カルボキシル基、 $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$ アルキル基又は $C_{1-4}$ アルコキシ基により任意に置換されていてもよい）、ホルミル基、シアノ基又はニトロ基により任意に置換されていてもよい）を意味し；

$R^2$ 及び $R^3$ は、それぞれ独立して $C_{1-6}$ アルキル基（該アルキル基は、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルコキシ基又は水酸基により任意に置換されていてもよい。）を意味するか又は $R^2$ と $R^3$ が一緒になってそれらが結合している炭素原子と共に $C_{3-6}$ シクロアルキル基を形成し；

$R^4$ は、水酸基若しくは $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基を意味するか又は $R^5$ と一緒にになって結合を意味するか又は $R^5$ と一緒にになって酸素原子を意味し；

$R^5$ は、水素原子を意味するか又は $R^4$ と一緒にになって結合を意味するか又は $R^4$ と

一緒になって酸素原子を意味し；

$R^6$ は、水素原子、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基又は $NR^7R^8$  ( $R^7$ 及び $R^8$ は、それぞれ独立して水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基 (該アルキル基、アルケニル基、アルキニル基及びシクロアルキル基は、何れもハロゲン原子、カルボキシル基、 $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、フェニル基 (該フェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{1-4}$ アルコキシ基、ホルミル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基又は $C_{1-6}$ アルキルアミノ基により任意に置換されていてもよい) により任意に置換されていてもよい) 若しくはフェニル基 (該フェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$ アルキル基又は $C_{1-4}$ アルコキシ基により任意に置換されていてもよい) を意味するか又は、

$R^7$ と $R^8$ が一緒になって、1, 4-ブチレン、1, 5-ペンチレン (該ブチレン及びペンチレンは、それぞれ $C_{1-4}$ アルキル基、フェニル基 (該フェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$ アルキル基又は $C_{1-4}$ アルコキシ基により任意に置換されていてもよい)、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$ アルコキシ基又は $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシによって任意に置換されていてもよい) 若しくは $(CH_2)_1 X^1 (CH_2)_p$  ( $1$ と $p$ は、それぞれ1、2又は3を意味するが、その合計は3、4又は5となる。 $X^1$ は、酸素原子、硫黄原子又は $NR^{14}$  ( $R^{14}$ は、水素原子、 $C_{1-4}$ アルキル基又はフェニル基 (該フェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$ アルキル基又は $C_{1-4}$ アルコキシ基により任意に置換されていてもよい) を意味する) を意味する) を意味するか、

又は、 $R^7$ と $R^8$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に $R^{15}$  ( $R^{15}$ は、 $R^{16}$ と同じ意味を表す) により任意に置換されていてもよいピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、1, 2, 3-トリアゾリル基、1, 2, 4-トリアゾリル基若しくは1, 2, 3, 4-テトラゾリル基を形成する。) を意味し；

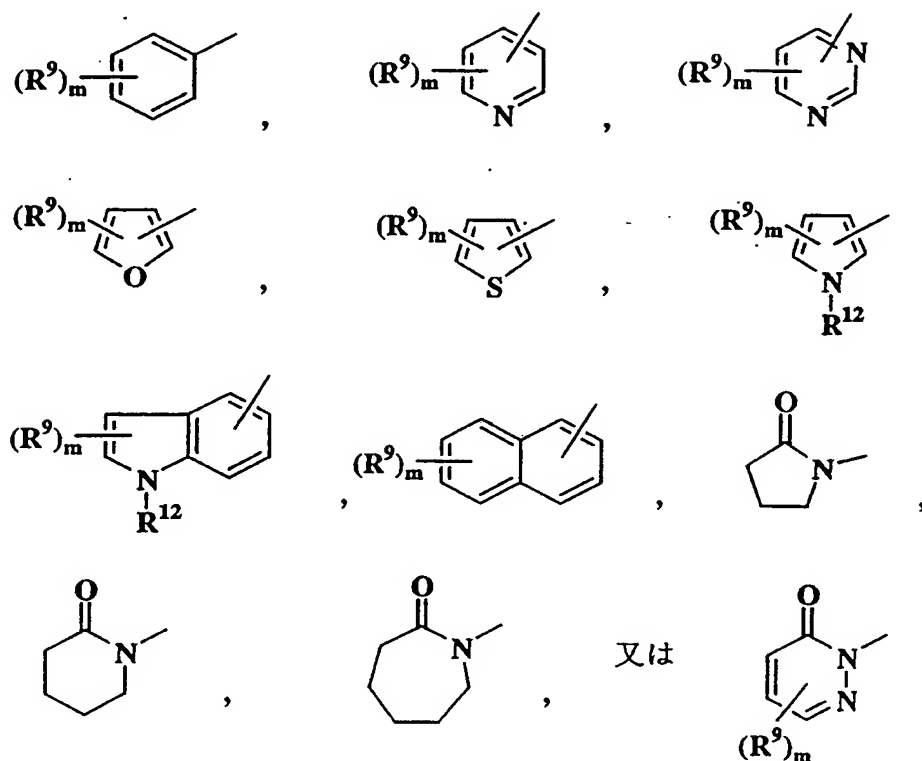
$n$ は、0～4の整数を意味し；

$X$ は、 $C=O$ 、 $CH_2$ 、 $SO_2$  又は $NR^{16}$  ( $R^{16}$ は、 $R^{14}$ と同じ意味を表す) を意味し；

Yは、XがC=O、CH<sub>2</sub>又はSO<sub>2</sub>のとき、NR<sup>17</sup>（R<sup>17</sup>は、R<sup>14</sup>と同じ意味を表す）を意味し、XがNR<sup>16</sup>のとき、C=Oを意味し；

Zは、YがNR<sup>17</sup>のとき、存在せず、YがC=Oのとき、NR<sup>18</sup>（R<sup>18</sup>は、R<sup>14</sup>と同じ意味を表す）を意味し；

Wは、



{式中、R<sup>9</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基（該アルキル基はハロゲン原子又はC<sub>1-6</sub>アルコキシ基で置換されていてもよい）、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基（該アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、C<sub>1-4</sub>アルキル基又はC<sub>1-4</sub>アルコキシ基により任意に置換されていてもよい）、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、ホルムアミド基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、アミノカ

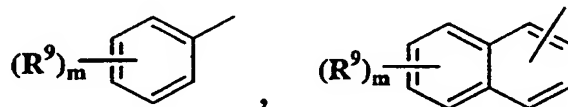
ルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル基、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、アミノスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、カルボキシシル基又はアリールカルボニル基を意味し；

$m$ は、1～3の整数を意味し、 $m$ が2又は3の時、 $R^9$ は同一又は異なっているもよく；

$R^{12}$ は、水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基を意味する)を意味する。)により表されるインダン誘導体又はその医薬的に許容され得る塩。

2.  $R^2$ 及び $R^3$ が、共にメチル基であり、 $-X-Y-Z-$ の組み合わせが $-C(O)-NH-$ 、 $-C(O)-NMe-$ 、 $-CH_2-NH-$ 、 $-SO_2-NH-$ 又は $-NH-C(O)-NH-$ である請求項1記載のインダン誘導体又はその医薬的に許容され得る塩。

3. 式中、 $W$ が



であり、 $R^9$ が、水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基（該アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、アミノカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル基、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、アミノスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基又はカルボキシシル基である請求項2記載のインダン誘導体又はその医薬的に許容され得る塩。

4.  $R^1$ が水素原子又はニトロ基である請求項3記載のインダン誘導体又はその医薬的に許容され得る塩。

5.  $R^4$ が $R^5$ と一緒に結合を意味するか、 $R^4$ が $R^5$ と一緒に結合を意味するか又は $R^4$ が水酸基、 $R^5$ が水素原子で、 $R^6$

がアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基（該アルキルアミノ基及びジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基は、ハロゲン原子、カルボキシ基、 $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基、水酸基、ホルミル基、シアノ基又はニトロ基により任意に置換されていてもよい。）、 $C_{1-6}$ シクロアルキルアミノ基、アリール $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ（アリール $C_{1-6}$ アルキル）アミノ基（該アリール $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ（アリール $C_{1-6}$ アルキル）アミノ基は、何れも $R^{19}$ （ $R^{19}$ は、ハロゲン原子、カルボキシ基、 $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$ アルキル基又は $C_{1-6}$ アルコキシ基により任意に置換されていてもよい）、ホルミル基、シアノ基又はニトロ基を意味する）により任意に置換されていてもよい）、1-ピロリジニル基、1-イミダゾリジニル基、1-ピペリジル基、1-ピペラジニル基又は1-モルホリノ基である請求項4記載のインダン誘導体又はその医薬的に許容され得る塩。

6.  $R^9$ が、水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基（該アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基又はカルボキシ基である請求項5記載のインダン誘導体又はその医薬的に許容され得る塩。

7.  $R^4$ が $R^5$ と一緒に結合を意味する請求項6記載のインダン誘導体又はその医薬的に許容され得る塩。

8.  $R^4$ が水酸基であり、 $R^5$ が水素原子であり、 $R^6$ がアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基（該アルキルアミノ基及びジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基は、ハロゲン原子、カルボキシ基、 $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基、水酸基、ホルミル基、シアノ基又はニトロ基により任意に置換されていてもよい。）又は $C_{1-6}$ シクロアルキルアミノ基である請求項6記載のインダン誘導体又はその医薬的に許容され得る塩。

9. Wが4-メトキシフェニル基である請求項7記載のインダン誘導体又はその医薬的に許容され得る塩。

10.  $R^6$ がイソプロピルアミノ基又はシクロプロピルアミノ基であり、Wが4-メトキシフェニル基である請求項8記載のインダン誘導体又はその医薬的に許容され得る塩。

11. 請求項1記載のインダン誘導体又はその医薬的に許容され得る塩を有効成分として含有することを特徴とする医薬。

12. 請求項1記載のインダン誘導体又はその医薬的に許容され得る塩を有効成分として含有することを特徴とする心不全治療薬。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/02935

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>6</sup> C07C235/38, C07D207/33, 209/16, 209/18, 213/56, 239/26, 295/12, 303/36, 307/52, 307/54, 333/20, 333/24, A61K31/13, 31/165, 31/17,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>6</sup> C07C235/38, C07D207/33, 209/16, 209/18, 213/56, 239/26, 295/12, 303/36, 307/52, 307/54, 333/20, 333/24, A61K31/13, 31/165, 31/17,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 10-87650, A (Nissan Chemical Industries, Ltd.), 7 April, 1998 (07. 04. 98) & WO, 98/04542, A1 & ZA, 9706654, A & AU, 9736349, A & NO, 9900265, A & CZ, 9900244, A3	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
4 August, 1999 (04. 08. 99)

Date of mailing of the international search report  
17 August, 1999 (17. 08. 99)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP99/02935

A. (Continuation) CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

31/18, 31/335, 31/34, 31/38, 31/40, 31/44, 31/445, 31/495, 31/505, 31/535

B. (Continuation) FIELDS SEARCHED

31/18, 31/335, 31/34, 31/38, 31/40, 31/44, 31/445, 31/495, 31/505, 31/535



## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 99/02935

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>6</sup> C07C235/38, C07D207/33, 209/16, 209/18, 213/56, 239/26, 295/12, 303/36, 307/52, 307/54, 333/20, 333/24, A61K31/13, 31/165, 31/17, 31/18, 31/335, 31/34, 31/38, 31/40, 31/44, 31/445, 31/495, 31/505, 31/535

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>6</sup> C07C235/38, C07D207/33, 209/16, 209/18, 213/56, 239/26, 295/12, 303/36, 307/52, 307/54, 333/20, 333/24, A61K31/13, 31/165, 31/17, 31/18, 31/335, 31/34, 31/38, 31/40, 31/44, 31/445, 31/495, 31/505, 31/535

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 10-87650, A (日産化学工業株式会社) 7. 4月. 1998 (07. 04. 98) &W0, 98/04542, A1 &ZA, 9706654, A &AU, 9736349, A &NO, 9900265, A &CZ, 9900244, A3	1-12

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04. 08. 99

国際調査報告の発送日

17.08.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

爾見 武志

4 H

9547

電話番号 03-3581-1101 内線 3443